

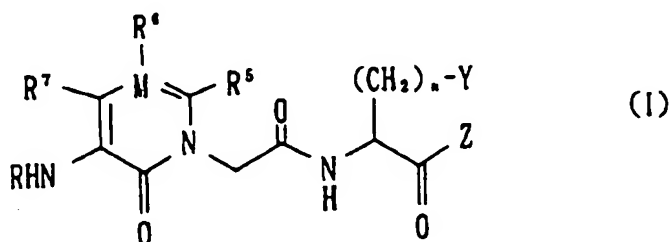


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 213/64, A61K 31/44	A1	(11) 国際公開番号 WO96/33974  (43) 国際公開日 1996年10月31日(31.10.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01171 (22) 国際出願日 1996年4月26日(26.04.96)  (30) 優先権データ 特願平7/104314 1995年4月27日(27.04.95) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号 Osaka, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 赤星文彦(AKAHOSHI, Fumihiko)[JP/JP] 芳村琢也(YOSHIMURA, Takuya)[JP/JP] 江田昌弘(EDA, Masahiro)[JP/JP] 足森厚之(ASHIMORI, Atsuyuki)[JP/JP] 福山 肇(FUKUYAMA, Hajime)[JP/JP] 中島政英(NAKAJIMA, Masahide)[JP/JP] 今田光昭(IMADA, Teruaki)[JP/JP] 〒573 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社 ミドリ十字 中央研究所内 Osaka, (JP)		奥西秀樹(OKUNISHI, Hidoki)[JP/JP] 〒520 滋賀県大津市月輪5丁目11-5 Shiga, (JP) 宮崎瑞夫(MIYAZAKI, Mizuo)[JP/JP] 〒617 京都府長岡京市友岡4丁目1-5 Kyoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)  (81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。
(54) Title : HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE OF THE SAME  (54) 発明の名称 複素環式アミド化合物およびその医薬用途  <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> (57) Abstract <p>Heterocyclic compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts of the same and a medicinal composition comprising the same, wherein each symbol has the meaning as defined in the specification. The heterocyclic amide compounds and pharmacologically acceptable salt thereof have excellent effects of inhibiting chymases on mammals including human being and can be orally or parenterally administered. Thus they are useful as a chymase inhibitor and can be used in the prevention and treatment of various diseases caused by chymases such as those caused by angiotensin II.</p>		

## (57) 要約

## 式 (I)



[式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。]

で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途。

本発明の複素環式アミド化合物およびその薬理的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し、優れたキマーゼ群の阻害作用を有し、経口および非経口投与が可能である。従って、キマーゼ阻害剤として有用であり、アンジオテンシンIIに起因する各種疾患をはじめとするキマーゼに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB パルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BS バルバドス  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CC 中央アフリカ共和国  
CF コンゴ  
CG スイス  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CZ チェッコ共和国

DE ドイツ  
DK デンマーク  
EE エストニア  
FI フィンランド  
FR フランス  
GB ガブリオン  
GG グルジア  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
KZ カザフスタン

LI リヒテンシュタイン  
LC セントルシア  
LK スリランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドヴァ共和国  
MG マダガスカル  
MK マケドニア共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モリタニア  
MW モザンビーク  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド

PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロベニア  
SK スロバキア  
SS センガール  
ST セント・メニスタン  
TD トニ  
TG トニ  
TH タイ  
TM トニ  
TR トニ  
TT トニ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US アメリカ合衆国  
UZ ウズベキスタン  
VN ベトナム

## 明細書

## 複素環式アミド化合物およびその医薬用途

## 技術分野

本発明は、新規な複素環式アミド化合物およびその薬理学上許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関する。特に薬理学上、診断上、また疾病の予防・治療において有用なピリドンおよびピリミドンアセトアミド誘導体およびその薬理学上許容されうる塩に関する。また本発明は、上記複素環式アミド化合物の合成に必要な中間体に関する。

## 背景技術

アンジオテンシンIIは、血管を強く収縮させることによる血圧上昇や、副腎皮質からナトリウム貯留作用を有するアルドステロンの分泌を刺激する等の生理活性を有し、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性および非糖尿病性腎疾患、PTCA（経皮的経管的冠動脈形成術）後の血管再狭窄等の疾患の原因物質または危険因子と考えられている。

このアンジオテンシンIIは、生体内に存在するアミノ酸10個からなるペプチドであるアンジオテンシンIからアミノ酸2残基が切断されて生成すること、また、当該切断にはアンジオテンシン変換酵素（ACE）が関与していることが知られており、ACE阻害剤は、上記疾患の予防・治療剤として数多く開発されている。

ところで、近年、セリンプロテアーゼのサブファミリーの一つである、ヒト心臓キマーゼ、ヒト肥満細胞キマーゼおよびヒト皮膚キマーゼを含むキマーゼ群の作用が注目されている。

キマーゼは、上記のアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換において、ACEに基づかないアンジオテンシンIIの生成過程に関与することが明らかにされている（Okunishiら、Jpn. J. Pharmacol. 1993. 62. p207 等）他、細胞外マトリックス、サイトカイン、サブスタンスP、VIP（バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド）、アポ蛋白B等の多くの生理活性物質を基質とすることが知られ、さらにコラゲナーゼ等の他のプロテアーゼの活性化にかか

わることも明らかになってきている (Miyazakiら、医学のあゆみ 1995. 172. p5 59)。

従って、キマーゼの阻害剤は、ACE非依存性のアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより、アンジオテンシンII作用の阻害剤として期待される他、キマーゼに起因する各種疾患の予防・治療剤としても期待され、これらの考えに基づくキマーゼ阻害剤に関する特許出願も既になされている (W093/25574)。

ところで、PFIZER INC. の出願した上記特許W093/25574には、ヒト心臓キマーゼを含むキマーゼ群の阻害剤である一連のペプチド性化合物が開示されている。しかし、それら化合物はペプチド性であるがゆえに経口吸収性等の点でまだ不十分であり、また、薬理試験結果は全く示されていない。

一方、ZENECA LTD. の出願した特許 (特開平5-286946号公報、特開平6-56785号公報、W093/21210) および J. Med. Chem. 1994. 37. p3090、J. Med. Chem. 1994. 37. p3303、J. Med. Chem. 1994. 37. p3313 等には、ヒト白血球エラスターゼ阻害剤である複素環式化合物が開示または報告されており、それら化合物はヒト白血球エラスターゼを選択的に阻害することが知られている。

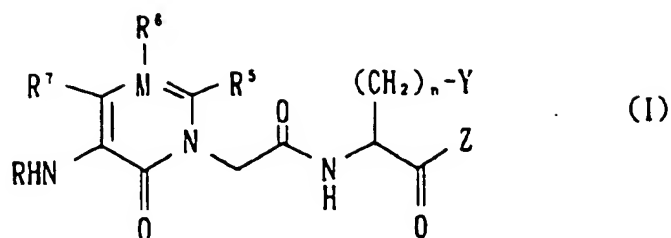
本発明の目的は、優れたキマーゼ阻害活性を有する新規な化合物、その医薬組成物、およびキマーゼ阻害剤を提供することである。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、ZENECA LTD. の開示した化合物の構造の一部を修飾または変換することで、ヒト白血球エラスターゼ等の他の酵素を阻害することなく、ヒト心臓キマーゼを含むキマーゼ群に対して高い選択性を持って阻害し、かつ優れた吸収性、安全性を有する化合物を見出し、本発明に至った。

即ち、本発明は、式 (I)





(式中、Rは水素、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ または $-\text{SO}_2\text{E}$ (上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1'}$ は同一または異なっているもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一または異なっているもよくそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また $-\text{NR}^3\text{R}^4$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、Xは直接結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、Wは直接結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHC}\text{OO}-$ または $-\text{NHCONH}-$ を示し、Eは水酸基またはアミノを示す)を示し、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は同一または異なっているもよくそれぞれ独立して水素またはアルキルを示すか、または $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素を示し、

Mは炭素または窒素を示し、但し、Mが窒素である場合は $\text{R}^6$ は存在せず、

Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

Zは $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CF}_2\text{COOR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ または $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ( $\text{R}^8$ は水素、ハロゲン、アルキル、パーフルオロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリ

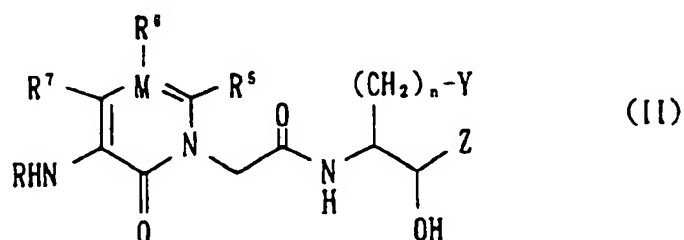
ールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または異なっているとしてもそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、また $-NR^9 R^{10}$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、 $n$ は0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。)

で表される複素環式アミド化合物(以下、化合物(I)ともいう)またはその薬理学上許容されうる塩に関する。

また、本発明は、式(I)においてYが置換基を有していてもよいアリールである上記複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩；式(I)においてZが $-CF_2 R^9$ または $-CF_2 CONR^9 R^{10}$ である上記複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩；式(I)において $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち1つが置換基を有していてもよいアリール、残りが水素である(但しMが窒素の場合は $R^6$ は存在しない)上記複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩に関する。

さらに、本発明は、化合物(I)の合成に有用な式(II)



〔式中、各記号は前記と同義。〕

で表される化合物（以下、化合物（II）ともいう）に関する。

また、本発明は、化合物（I）またはその薬理学上許容されうる塩および薬理学上許容されうる担体を含む医薬組成物、およびその医薬用途、特にキマーゼ阻害剤に関する。

本明細書中で使用されている各記号について以下に説明する。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{10}$ におけるアルキルとは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $Y$ におけるシクロアルキルとは、好ましくは炭素数3～7で、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ におけるシクロアルキルアルキルとは、そのシクロアルキル部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばシクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、3-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、 $Y$ におけるアリールとは、好ましくはフェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基で8～10個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル等）等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{10}$ におけるアリールアルキルとは、そのアリール部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。

$R^6 \sim R^7$ におけるアリールアルケニルとは、そのアリール部は上記と同様で

あり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数2～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば3-フェニル-2-プロペニル、4-フェニル-3-ブテニル、5-フェニル-4-ペンテニル、6-フェニル-5-ヘキセニル、3-(1-ナフチル)-2-プロペニル、4-(2-ナフチル)-3-ブテニル等が挙げられる。

$R^8 \sim R^{10}$ におけるアリールアルケニルとは、そのアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数3～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば3-フェニル-2-プロペニル、4-フェニル-3-ブテニル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、Yにおけるヘテロアリールとは、好ましくは炭素および1～4個のヘテロ原子（酸素、硫黄または窒素）を有する5～6員環基、またはそれから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリール、特にベンズ誘導体、もしくはプロペニレン、トリメチレンもしくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、ならびにその安定なN-オキシド等が挙げられる。例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾキサジニル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ におけるヘテロアリールアルキルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジ

ル) エチル、2-(3-ピリジル) エチル、2-(4-ピリジル) エチル、3-(2-ピロリル) プロピル等が挙げられる。

$R^5 \sim R^7$  におけるヘテロアリールアルケニルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数2~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば3-(2-ピリジル)-2-プロペニル、4-(3-ピリジル)-3-ブテニル、5-(2-ピロリル)-4-ペンテニル、6-(2-チエニル)-5-ヘキセニル等が挙げられる。

$R^8 \sim R^{10}$  におけるヘテロアリールアルケニルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数3~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば3-(2-ピリジル)-2-プロペニル、4-(2-ピリジル)-3-ブテニル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$  で表されるヘテロサイクルとは、炭素および1~4個のヘテロ原子(酸素、硫黄または窒素)を有する4~6員環基で、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、オキシチオモルホリニル、ジオキシチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサシクロヘキシル等が挙げられる。

$-NR^1 R^{1'}$ 、 $-NR^8 R^{10}$  で表されるヘテロサイクルとは、炭素および少なくとも1個の窒素を有しさらに他のヘテロ原子(酸素または硫黄)を有していてもよい4~6員環基で、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、オキシチオモルホリノ、ジオキシチオモルホリノ等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  におけるヘテロサイクルアルキルとは、そのヘテロサイクル部は上記( $R^1$ 、 $R^{1'}$ )と同様のもの等が挙げられ、そのアルキル部は好ましくは炭素数1~3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばアゼチジニルエチル、ピロリジニルプロピル、ピペリジニルメチル、ピペリジノエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルプロピル、モルホリノメチル、チオモルホリニルエチル、オキシチオモルホリニルエチル、ジオキシチオモルホリニルエチル、テトラ

ヒドロピラニルプロピル、ジオキサシクロヘキシルメチル等が挙げられる。

$R^8$  におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

$R^8$  におけるパーフルオロアルキルとは、好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル等が挙げられる。

$R^8$  におけるアミノアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル等が挙げられる。

$R^8$  におけるアルキルアミノアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数がそれぞれ 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノプロピル、エチルアミノブチル、メチルアミノペンチル、メチルアミノヘキシル等が挙げられる。

$R^8$  におけるジアルキルアミノアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数がそれぞれ 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノプロピル、ジエチルアミノブチル、ジメチルアミノペンチル、ジメチルアミノヘキシル等が挙げられる。

$R^8$  におけるアルコキシアルキルとは、そのアルコキシ部は好ましくは炭素数 1～6、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～6 で、それぞれ直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシメチル、メトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル等が挙げられる。

$R^8$  におけるヒドロキシアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル等が挙げられる。

$R^9$ 、 $R^{10}$  におけるアルケニルとは、好ましくは炭素数 3～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば 2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

なお、上記置換基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、以下に示す1個以上の置換基によってそれぞれ置換されているもよい。

これら置換基の置換基としては、例えば、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、 $-\text{COORa}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COORa}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{COORa}$ 、 $-\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NReRf}$ 、 $-\text{SO}_2\text{T}^1$ 、 $-\text{CONRdSO}_2\text{T}^1$ 、 $-\text{NReRf}$ 、 $-\text{NRgCHO}$ 、 $-\text{NRgCOT}^2$ 、 $-\text{NRgCOOT}^2$ 、 $-\text{NRhCQNRiRj}$ 、 $-\text{NRkSO}_2\text{T}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRlRm}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRnCOT}^4$ 等が挙げられる。

ここで、上記置換基の置換基において、ハロゲン、アルキル、アリールアルキルは前述と同様のものが挙げられる。アルコキシは、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。アルキルチオは、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。アシルオキシは、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

また、 $\text{Ra} \sim \text{Rn}$ は、水素、アルキル（前述と同様）、アリールアルキル（前述と同様）を示す。なお、 $-\text{NRbRc}$ 、 $-\text{NReRf}$ 、 $-\text{NRiRj}$ 、 $-\text{NRlRm}$ は、当該隣接した窒素と一緒になってヘテロサイクル（前述の $-\text{NR}^3\text{R}^4$ および $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ で例示されたものと同様であり、これは上述の置換基により置換されているもよい）を示してもよく、さらに $-\text{NReRf}$ は $=\text{O}$ を有するヘ

テロアリアル（例えば2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジン-2-オン-3-イル、2-ベンゾキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等）を示すこともできる。T' ~ T' は、前述のR' と同様の基を示し、これは上述の置換基により置換されていてもよい。Qは=Oまたは=Sを示す。

化合物（I）において、 $-(CH_2)_n-Y$ 基が結合している不斉炭素により、化合物（I）は光学活性体およびラセミ体として存在することができるが、当該ラセミ体は自体公知の手法により各光学活性体に分離することができる。また、化合物（I）がさらに付加的な不斉炭素を有している場合には、その化合物はジアステレオマー混合物として、もしくは単一のジアステレオマーとして存在することができるが、これらもまた自体公知の手法により各々分離することができる。

化合物（I）は多形（polymorphism）を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができ、さらに、溶媒和物（例えば、ケトン溶媒和物、水和物等）として存在することができる。

従って、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、溶媒和物、およびそれらの任意の混合物等を包含するものである。

化合物（I）が酸性化合物の場合、その薬理学上許容されうる塩としては、アルカリ金属塩（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩（例えば、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン等との塩）等が挙げられる。

化合物（I）が塩基性化合物の場合、その薬理学上許容されうる塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アス



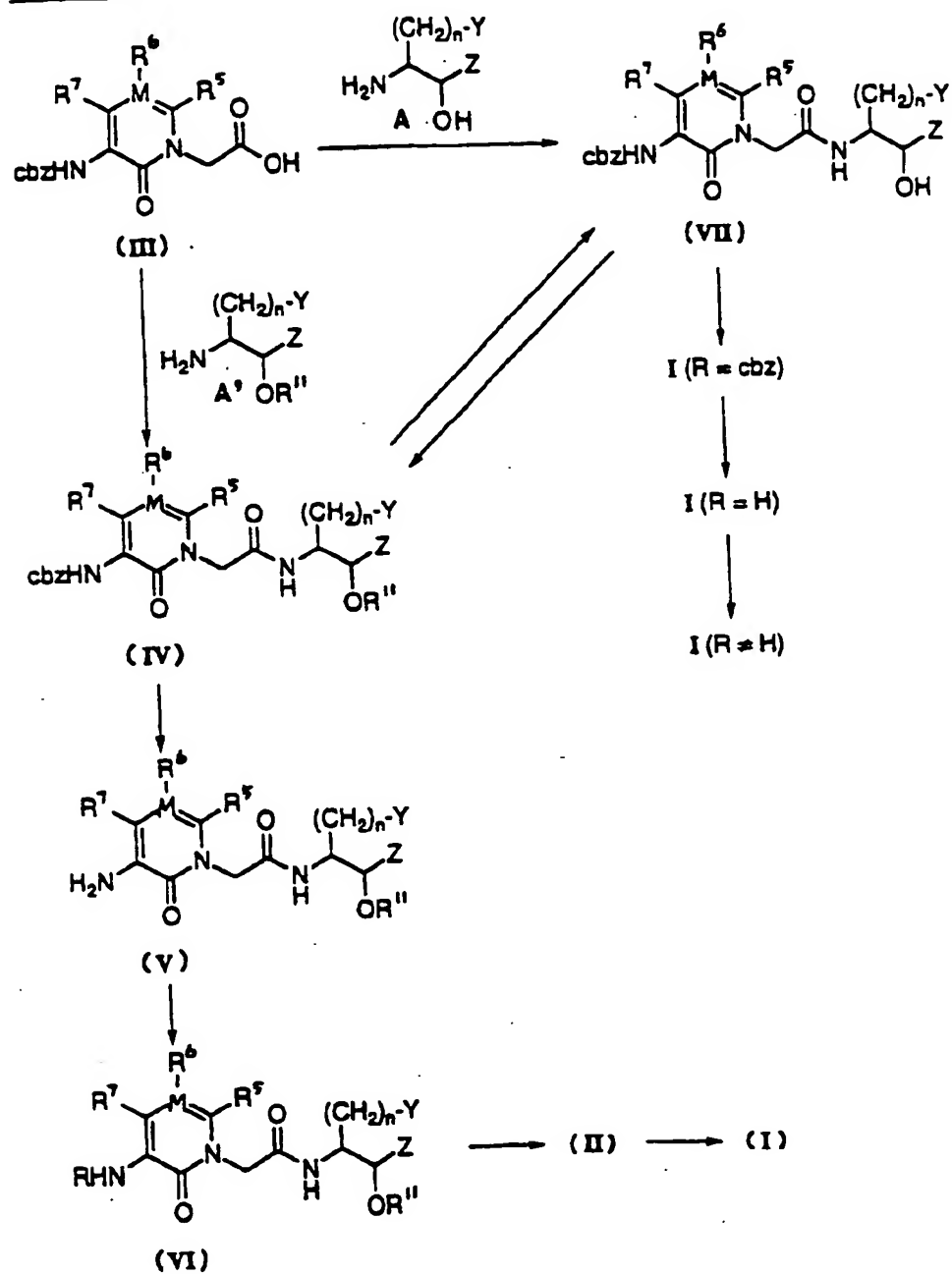
パラギン酸等との塩)等が挙げられる。

本発明化合物において、好ましい化合物としては、式(I)においてYが置換基を有していてもよいアリールである化合物；式(I)においてZが $-CF_2R^9$ または $-CF_2CONR^9R^{10}$ である化合物；式(I)において $R^6$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち1つが置換基を有していてもよいアリール、残りが水素である化合物（但しMが窒素の場合は $R^6$ は存在しない）等が挙げられる。

さらに好ましい化合物としては、後述する実施例中、実施例3, 4, 7, 8, 29, 33, 48, 50, 61, 62, 83, 84, 87, 88, 90, 93の化合物等が挙げられる。

本発明化合物(I)の製造方法を以下のスキームIに示す。

## スキーム I



〔式中、 $\text{R}''$ は水酸基の保護基（例えば、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル等）を、cbz はベンジルオキシカルボニルを示し、他の各記号は前記と同義。〕

上記スキーム I に示すように、まず、化合物(III) をアミン A と縮合して化合物(VII) へ導くか、あるいは化合物(III) をアミン A' と縮合して化合物(IV) へ導く。

なお、化合物(III) は文献記載の化合物(特開平6-56785 号公報、特開平5-28 6946号公報、Warnerら J. Med. Chem. 1994. 37. p3090、Damewoodら J. Med. Chem. 1994. 37. p3303、Veale ら J. Med. Chem. 1995. 38. p98、W093/21210 等参照)であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。また、アミン A およびアミン A' の調製法は後述する。

この縮合に用いられ、化合物(III) のカルボン酸を活性化する縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) / ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)、N-(3- ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(WSCI) またはその塩酸塩/HOBT、WSCI またはその塩酸塩/4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、カルボニルジイミダゾール(CDI)/HOBT、ジエチルホスホリルシアナイド等が好適なものとして挙げられる。

当該反応は通常不活性溶媒中で行われ、用いられる不活性溶媒は非プロトン性のものならばいかなるものでもよく、好適なものとして、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。また、当該縮合は通常-30 ~ 80°Cの温度で行われ、好ましくは0 ~ 25°Cで行われる。

このようにして得られた化合物(VII) の水酸基を保護し、化合物(IV) へ変換してもよい。また逆に、化合物(IV) の水酸基の保護基(R<sup>11</sup>) を脱保護し、化合物(VII) としてもよい。

化合物(IV) におけるベンジルオキシカルボニル基は、例えば水素化分解等の通常の方法で除去でき、化合物(V) へ変換される。

化合物(V) における複素環(ピリドン環またはピリミドン環) 上の炭素に結合しているアミノ基を、通常の方法でアシル化またはスルホニル化することにより、R が水素以外の置換基である場合の化合物(VI) を得ることができる。

Rが $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}''$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$  または  $-\text{COCONR}^2\text{R}^1$  である化合物(VI)の合成法としては、酸ハライドのような活性化カルボン酸誘導体を使用する方法、カルボン酸とカップリング剤を使用する方法等が挙げられる。

Rが $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$  または  $-\text{CONHCOOR}^2$  である化合物(VI)を合成する場合、イソシアナートを使用する方法等が挙げられる。また、例えばカルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン(トリクロロメチルクロロホルメート)またはトリホスゲン[ビス(トリクロロメチル)カーボネート]等を、式 $\text{R}^1\text{OH}$ で表されるアルコール、式 $\text{R}^1\text{SH}$ で表されるチオールまたは式 $\text{R}^1\text{NH}_2$ 、 $(\text{R}^1)_2\text{NH}$ 、 $\text{R}^1\text{ONH}_2$ で表されるアミンと、トリエチルアミン等の塩基とともに使用する方法等が挙げられる。

Rが $-\text{CSXR}^1$ である化合物(VI)を合成する場合、活性化チオカルボン酸誘導体(例えばチオイルクロライドやジチオイック酸等の低級アルキルエステル等)を使用する方法、チオイック酸とカップリング剤を使用する方法等が挙げられる。また、例えばジメチルトリチオカーボネート等を、式 $\text{R}^1\text{OH}$ で表されるアルコール、式 $\text{R}^1\text{SH}$ で表されるチオールまたは式 $\text{R}^1\text{NH}_2$ で表されるアミンとともに使用する方法等が挙げられる。さらに、Xが $-\text{NH}-$ である化合物(VI)を合成する場合、イソチオシアナートを使用する方法等も挙げられる。

Rが $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}''$  または  $-\text{SO}_2\text{E}$  である化合物(VI)を合成する場合、スルホニル化の好適な方法としては以下に述べる方法等がある。例えば、式 $\text{HO}-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $\text{HO}-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}''$  もしくは  $\text{HO}-\text{SO}_2\text{E}$  で表されるスルホン酸、またはそれに対応するハロゲン化酸、特に式 $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}''$  もしくは  $\text{Cl}-\text{SO}_2\text{E}$  で表されるスルホニル(またはスルファモイル)クロリドと、有機塩基(トリエチルアミン、ピリジン等)あるいは無機塩基(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)を、不活性溶媒

(ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等) 中で使用する方法等がある。

化合物(VI)が、RまたはZにおける各置換基の置換基としてRaが水素である-COORa(カルボキシ基)を有する場合、例えば、好適に除去される酸保護基を用いて合成された対応のエステル(置換基の置換基としてRaが水素でない-COORaを有する化合物(VI))を分解することにより、当該化合物が得られる。この分解は、例えば水酸化リチウムもしくは水酸化ナトリウム等を用いた塩基性加水分解、またはベンジルエステルの水素化分解等の、有機化学でよく知られた各種手法のうち任意のものによって行うことができる。

化合物(VI)が、RまたはZにおける各置換基の置換基として-COORa、-CONRbRc、-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NReRfまたは-CONRdSO<sub>2</sub>T'を有する場合、例えば、式HORa、HNRbRc、HO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NReRfまたはHNRdSO<sub>2</sub>T'で表される化合物(Ra~Rfが水素でない場合)と、置換基の置換基としてRaが水素である-COORa(カルボキシ基)を有する化合物(VI)またはその活性化誘導体を反応させることにより、当該化合物を導くことができる。

化合物(VI)が、R<sup>5</sup>~R<sup>7</sup>、RまたはZにおける各置換基の置換基として-OCH<sub>2</sub>COORaまたは-OCH<sub>2</sub>CONRbRcを有する場合、例えば、式BrCH<sub>2</sub>COORa、ICH<sub>2</sub>COORa、BrCH<sub>2</sub>CONRbRcまたはICH<sub>2</sub>CONRbRcで表される化合物(Ra~Rcが水素でない場合)と、置換基の置換基として水酸基を有する化合物(VI)を、水素化ナトリウム等の塩基の存在下反応させることにより、当該化合物を導くことができる。

化合物(VI)が、R<sup>5</sup>~R<sup>7</sup>、RまたはZにおける各置換基の置換基として-NRgCOT<sup>2</sup>、-NRgCOOT<sup>2</sup>、-NRhCQNRiRj、-NRkSO<sub>2</sub>T<sup>2</sup>またはアシルオキシ基を有する場合、例えば、置換基の置換基として水酸基、または-NHRg、-NHRhもしくは-NHRkのアミノ基を有する対応の化合物(VI)を、式HOCOT<sup>2</sup>、HOCOOT<sup>2</sup>、HOCQNRiRjまたはH

OSO<sub>2</sub>T<sup>3</sup>等で表される酸の活性化誘導体と反応させることにより、当該化合物が得られる。

化合物(VI)が、R<sup>5</sup>～R<sup>7</sup>、RまたはZの中にヘテロアリール-N-オキサイド基を含む場合、R<sup>5</sup>～R<sup>7</sup>、RまたはZの中にヘテロアリール基を含む対応の化合物(VI)を、例えばアセトン中のジオキシラン等の通常の酸化剤を用いて酸化することにより、当該化合物が得られる。

なお、ここでは、RやZ等における各置換基の置換基の変換等について化合物(VI)の場合を挙げて説明したが、かかる変換等は化合物(VI)の場合のみ可能というわけではなく、化学構造中に存在する他の官能基に影響を与えない条件下にある限り、種々の化合物の場合にも可能である(例えば、RやZ等における各置換基の置換基がアミノ基や水酸基等である場合は、化合物(VI)の状態に変換を行うのではなく、化合物(I)の状態で行うのが好ましい)。

次に、化合物(VI)における水酸基の保護基(R<sup>11</sup>)を除去することにより、化合物(II)が得られる。この化合物(II)は化合物(I)の合成中間体として有用である。

当該水酸基の保護基の除去は、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオライド等を用いて行うことができ、この際、酢酸等の酸を用いて反応液を緩衝するのが好ましい。

次いで、化合物(II)の水酸基を酸化して化合物(I)へ導く。

この酸化の好適な方法としては、例えば、約室温にて、トルエン等の不活性溶媒中、ジクロロ酢酸を触媒として、過剰のジメチルスルホキシドと水溶性カルボジイミドを使用する方法がある。有用な他の方法としては、例えば、アルカリ性過マンガン酸カリウム水溶液を使用する方法；オキサリルクロライド、ジメチルスルホキシドおよび3級アミンを使用する方法；無水酢酸およびジメチルスルホキシドを使用する方法；ピリジン三酸化イオウ錯体およびジメチルスルホキシドを使用する方法；塩化メチレン中、酸化クロミウム(VI)ピリジン錯体を使用する方法；1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズイオドキシロール-3(1

H)- オン等のパーイオジナンのような超原子価ヨウ素試薬をジクロロメタンやジメチルホルムアミド中で使用する方法等がある。

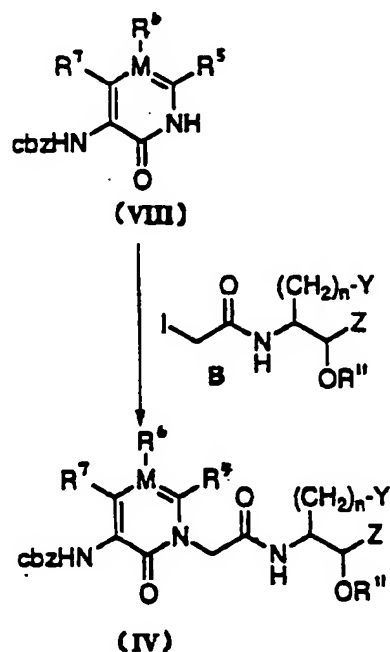
また、化合物(III)とアミンAとの縮合によるか、または化合物(IV)の水酸基の保護基を脱保護することによって得られた化合物(VII)において、その水酸基を上記の方法で酸化することにより、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたアミノ基を有する化合物(I)が得られる。

次いで、この化合物を上記の方法でベンジルオキシカルボニル基を除去(脱保護)してRが水素である化合物(I)が得られる。

さらに、これに上記のアシル化反応等を行うことによっても、Rが水素以外である化合物(I)を得ることができる。

スキームIIに、化合物(IV)の別の製造方法を示す。この方法はMが炭素の場合にのみ用いられる。

スキームII



(式中、各記号は前記と同義。)

上記スキームIIに示すように、化合物(VIII)〔文献記載の化合物(特開平6-56785号公報、Warnerら J. Med. Chem. 1994. 37. p3090、Damewoodら J. Med.

Chem. 1994. 37. p3303 参照) であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製される化合物) と化合物 B とを反応させることによって、化合物 (IV) を得ることができる。なお、化合物 B の調製法は後述する。

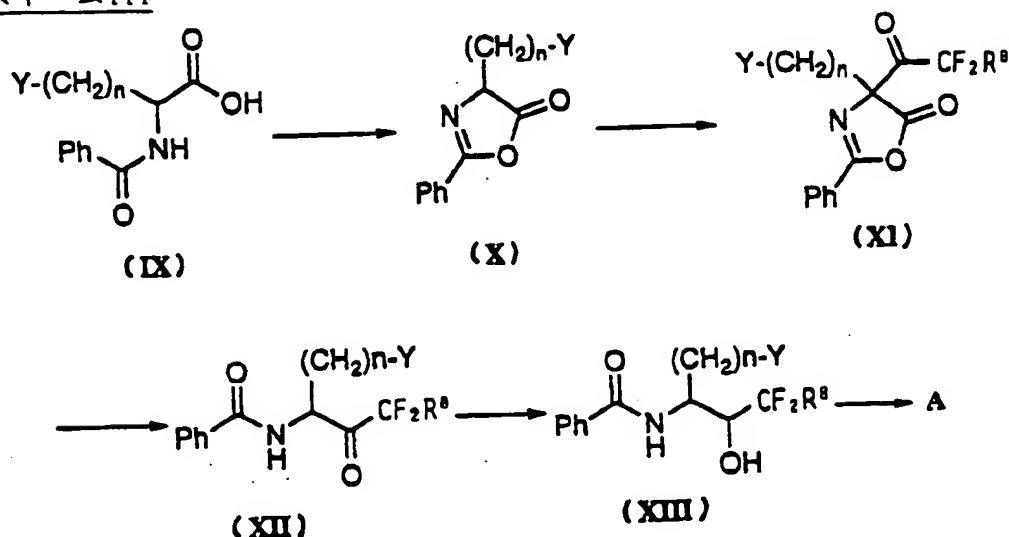
この反応は、例えば、特開平6-56785 号公報および J. Med. Chem. 1994. 37. p3303 に記載されているように、化合物(VIII)を、非プロトン性溶媒、とりわけ N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等のような不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基で、-30 ~ 80°C、好ましくは 0 ~ 30°C で処理した後、これを化合物 B と -30 ~ 80°C、好ましくは 0 ~ 30°C で反応させることにより行われる。

このようにして得られた化合物 (IV) は、スキーム I で述べた方法により化合物 (I) へ誘導される。

上述の合成に必要なアミン A、アミン A' および化合物 B は、以下のスキーム III ~ VII に示す方法により合成される。

まず、スキーム III に、Z が -CF<sub>2</sub>R<sup>8</sup> (R<sup>8</sup> が水素、フッ素、アルキル、パーフルオロアルキルである場合) であるアミン A の合成法を示す。

### スキーム III



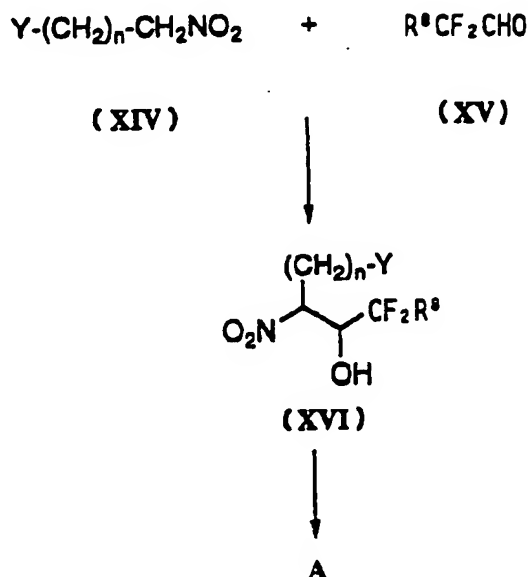


〔式中、Phはフェニル基を示し、他の各記号は前記と同義。〕

Kolbら (Liebigs Ann. Chem. 1990. p1) および Peetら (J. Med. Chem. 1990. 33. p394) の報告にあるように、N-アロイルアミノ酸誘導体 (IX) を無水酢酸で処理し、オキサゾロン (X) とする。このオキサゾロン (X) を、所望のZを有する酸無水物 (例えば、ZがCF<sub>3</sub>のときは無水トリフルオロ酢酸) と反応させ、アシル基の導入された化合物 (XI) とする。それに引き続きシュウ酸処理による脱炭酸を行い、化合物 (XII) を得、-CF<sub>2</sub>R<sup>6</sup>の隣のカルボニル基を還元して化合物 (XIII) とし、最後に酸による加水分解によりアロイル基を除去してアミンAへ導く。

スキームIVに示す以下の方法においては、Zが-CF<sub>2</sub>R<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>は水素、フッ素、アルキル、パーフルオロアルキルに限らない) であるアミンAを合成することができる。

#### スキームIV



〔式中、各記号は前記と同義。〕

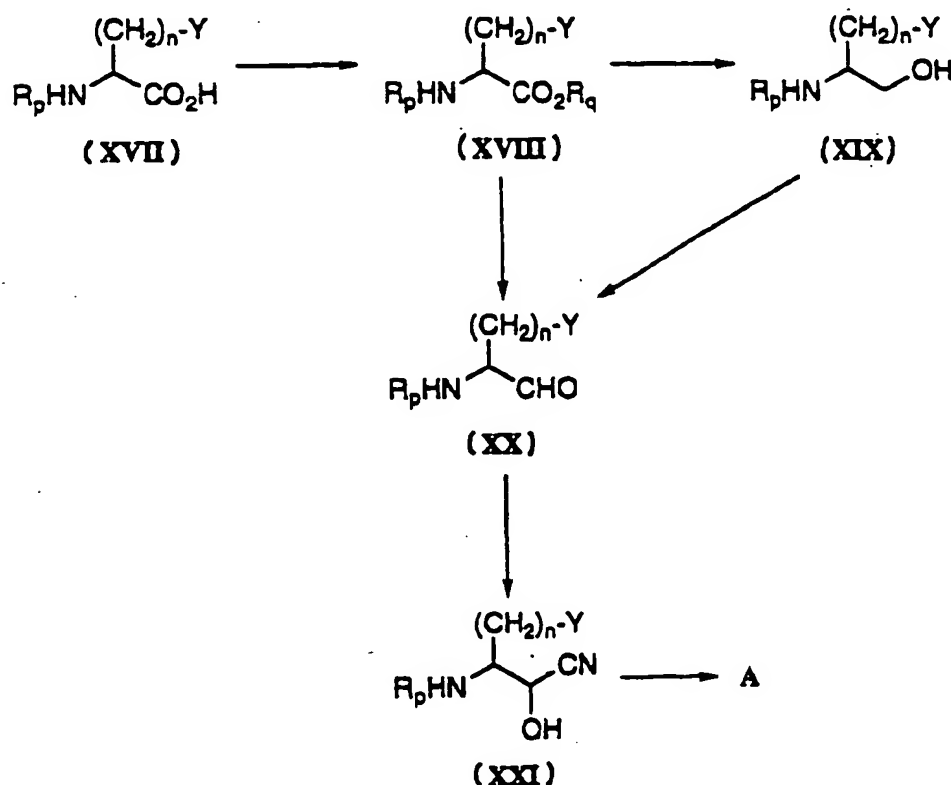
例えば、McBeeら (J. Am. Chem. Soc. 1956. 78. p4053) の報告にあるように、適当なニトロアルカン (XIV) を化合物 (XV) と縮合させ、ニトロアルコール (XVI)

を得る。化合物 (XV) は、例えば Welch (Tetrahedron Lett. 1987, 43, p3123) の報告にある方法と一般的な有機化学の手法を組み合わせることで合成することができる。また、化合物 (XV) は、水和物やヘミアセタールの形態で存在することもできる。次いで、例えば Abeles ら (Biochemistry, 1987, 26, p4474) の方法等を用いて、この化合物 (XVI) のニトロ基を適当な還元剤で還元すると、アミン A が得られる。

なお、 $R^p$  がアミノ基や水酸基等を有する置換基である場合、上記各反応においては当該アミノ基等を安定な保護基により保護しておくことが必要である。

スキーム V には、Z が  $-COOR^p$  であるアミン A の合成法を示す。

スキーム V



[式中、 $R^p$  はアミノ基の保護基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル (cbz)、tert-ブトキシカルボニル (BOC) 等) を、 $R^q$  はアルキル (炭素数 1~6) を示す]

し、他の各記号は前記と同義。]

まず、化合物(XVII)をエステル化し、化合物(XVIII)とする。

このエステル化の方法としては、例えば、炭酸水素カリウム等の塩基の存在下、 $R_q$ に対応するアルキルハライドと反応させる方法、またはジアゾアルカンと反応させる方法等がある。

なお、式(XVII)で示されるアミノ基を保護した $\alpha$ -アミノ酸は、市販されているものも多いが、そうでないものはアルデヒド $Y-(CH_2)_nCHO$ からStrecker合成の手法または他の自明な方法によりアミノ酸を得た後、アミノ基を保護して合成することができる。

次に、化合物(XVIII)を、例えば水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元すると、容易に化合物(XX)が得られる。また、Fehrentzらの報告(Synthesis, 1983, p676)にあるように、化合物(XVII)をN, O-ジメチルヒドロキシルアミンと縮合して得られるアミド誘導体を水素化リチウムアルミニウムによって還元することによっても合成できる。

もう一つの方法として、化合物(XVIII)を、例えば、水素化ホウ素ナトリウム/塩化リチウムにより還元して化合物(XIX)とした後、化合物(II)から化合物(I)への変換の際に述べた酸化方法により化合物(XIX)を酸化し、化合物(XX)を得ることもできる。

次に、化合物(XX)を、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジオキサンのような補助溶媒の存在下、水溶液中で、シアナイド塩、好ましくはシアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムと処理することにより、化合物(XXI)が得られる。

このようにして得られた化合物(XXI)は、シアノ基の加アルコール分解によりZが $-COOR^9$ であるアミンAへと誘導できる。

この反応は、通常、適当なプロトンソース(例えば、塩化水素等)の存在下、化合物(XXI)と化合物 $R^9OH$ を反応させることにより行われる。この際、アミノ基の保護基 $R_p$ も同時に除去される場合もあるが、そうでない場合は通常公知

の方法により脱保護する。なお、 $R^1$  がアミノ基等を有する置換基である場合の留意事項は前述のとおりである。

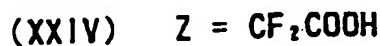
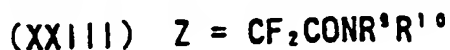
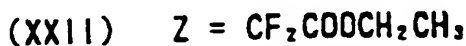
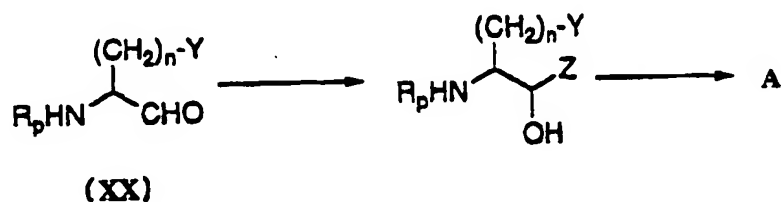
また、 $Z$  が  $-\text{CONR}^1 R^{1'}$  であるアミン A の合成は、以下のようにして行われる。

$Z$  が  $-\text{COOR}^2$  であるアミン A のアミノ基を  $R_p$  で保護した後、エステル ( $\text{COOR}^2$ ) を前述したような自体周知の方法により加水分解する。生成したヒドロキシ酸と、アミン  $\text{HNR}^1 R^{1'}$  を、前述したような自体周知の方法により縮合する。最後に保護基  $R_p$  を除去し、所望の化合物を得ることができる。

もう一つの方法として、 $Z$  が  $-\text{COOR}^2$  であるアミン A を、低級アルコール、好ましくはメタノール、エタノールまたはイソプロパノール中、25～100 °C の温度で、過剰のアミン  $\text{HNR}^1 R^{1'}$  と反応させることによって得られる。この際、ステンレススチール製のオートクレーブ等を用いることによる密封系での反応が好ましい。なお、 $R^1$ 、 $R^{1'}$  がアミノ基等を有する置換基である場合の留意事項は前述のとおりである。

スキーム VI に、 $Z$  が  $-\text{CF}_2\text{COOR}^2$  および  $-\text{CF}_2\text{CONR}^1 R^{1'}$  であるアミン A の合成法を示す。

#### スキーム VI



〔式中、各記号は前記と同義。〕

例えば、スキーム V において合成される化合物 (XX) を、(1) Hallinan と Fried (Tetrahedron Lett. 1984, 25, p2301) および Thairivongs ら (J. Med.

Chem. 1986, 29, p2080)の方法に従い、亜鉛末の存在下、ブロモジフルオロ酢酸エチルと反応させるか、(2) LangとSchaub (Tetrahedron Lett. 1988, 29, p2943)の方法に従い、亜鉛末の存在下、クロロジフルオロ酢酸エチルと反応させるか、または(3) Hoover (アメリカ合衆国特許 4,855,303号)の方法に従い、ブロモジフルオロ酢酸エチル、亜鉛末および四塩化チタンと反応させることにより、Zが $-CF_2COOCH_2CH_3$ である化合物(XXII)を合成することができる。

この化合物(XXII)をプロトン性極性溶媒、好ましくはエタノールまたはメタノール中で、アミン $HNR^9R^{10}$ と反応させると、Zが $-CF_2CONR^9R^{10}$ である化合物(XXIII)が得られる。

なお、化合物(XXII)において、アミノ基の保護基 $R_p$ を除去することにより、Zが $-CF_2COOCH_2CH_3$ であるアミンAが得られる。

また、化合物(XXIII)において、アミノ基の保護基 $R_p$ を除去することにより、Zが $-CF_2CONR^9R^{10}$ であるアミンAが得られる。

さらに、Zが $-CF_2COOCH_2CH_3$ である化合物(XXII)から以下のような方法によっても、Zが $-CF_2CONR^9R^{10}$ もしくは $-CF_2COOR^9$ であるアミンAが合成できる。

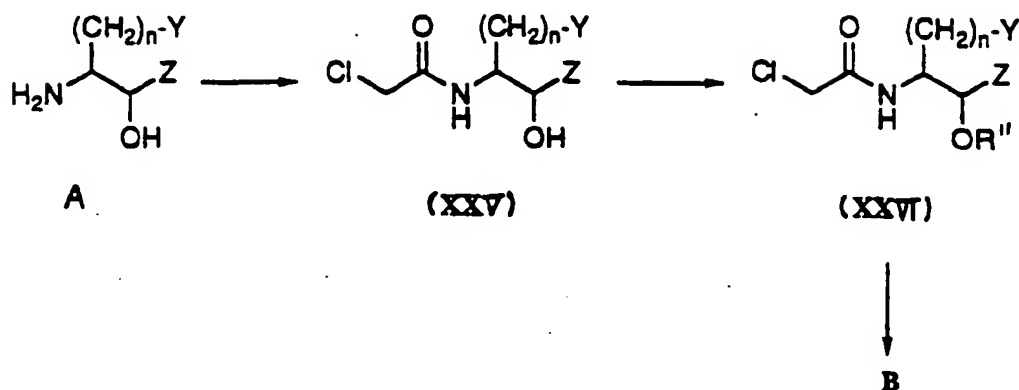
Zが $-CF_2COOCH_2CH_3$ である化合物(XXII)のエステルを加水分解して得られる対応のカルボン酸またはそのアルカリ金属塩、即ちZが $-CF_2COOH$ またはそのアルカリ金属塩である化合物(XXIV)を、アミン $HNR^9R^{10}$ またはアルコール $R^9OH$ と、前述したような自体周知の方法により縮合する。生成したZが $-CF_2CONR^9R^{10}$ または $-CF_2COOR^9$ である化合物における保護基 $R_p$ を除去すると、Zが $-CF_2CONR^9R^{10}$ または $-CF_2COOR^9$ であるアミンAが得られる。なお、 $R^9$ 、 $R^{10}$ がアミノ基等を有する置換基である場合の留意事項は前述のとおりである。

上記のようにしてアミンAを得ることができるが、このアミンAにおける水酸基を水酸基の保護基( $R^{11}$ )で保護することにより、アミンA'を得ることができる。但し、水酸基の保護基は、アミノ基が保護基 $R_p$ で保護されている段階で

導入し、その後、アミノ基の保護基を除去する。

スキームVIIに化合物Bの合成法を示す。

スキームVII



〔式中、各記号は前記と同義。〕

この化合物Bの合成は、例えばDamewoodら (J. Med. Chem. 1994, 37, p3303) の報告に従い、まずアミンAをテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、N-メチルモルホリン等の有機塩基の存在下、クロロアセチルクロリドと-20～60℃で、好ましくは0～30℃で反応させ、化合物(XXV)を得る。この化合物(XXV)の水酸基を上述の保護基(R'')、このうち好ましくはtert-ブチルジメチルシリル等のシリル基で保護して化合物(XXVI)を得る。これを、例えばアセトンのような不活性溶媒中、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムと-20～60℃で、好ましくは0～30℃で反応させると、所望の化合物Bが得られる。

かくして合成される本発明化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該化合物(I)の薬理学的に許容されうる塩も、公知の方法により製造できる。さらに、当該化合物(I)の各種異性体等も、公知の方法により製造できる。

本発明化合物(I)およびその薬理学上許容されうる塩は、哺乳動物(例えば、

ヒト、イヌ、ネコ等)に対して、優れたキマーゼ群の阻害作用を有する。

従って、本発明化合物(1)およびその薬理学上許容されうる塩は、ヒト心臓キマーゼを含むキマーゼ群の阻害剤として有用であり、アンジオテンシンIIが関与していると考えられる疾患(例えば高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性および非糖尿病性腎疾患、PTCA後の血管再狭窄等)等の予防・治療をはじめとするキマーゼに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

本発明化合物(1)およびその薬理学上許容されうる塩を医薬品として用いる場合、薬理学上許容されうる担体等を用い、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏、クリーム、エアロゾル等の態様で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物(1)またはその薬理学上許容されうる塩を有効量配合する。

当該化合物(1)およびその薬理学上許容されうる塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、0.01~1000mg/kg体重/日、好ましくは0.05~500 mg/kg体重/日を、一日1~数回に分けて投与するのが好ましい。

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、 $^1\text{H-NMR}$ は200、300または500MHzで測定した。 $^1\text{H-NMR}$ のケミカルシフトは、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)を用い、相対的なデルタ( $\delta$ )値をパーツパーミリオン(ppm)で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ(Hz)で示し、s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリブレット)、q(カルテット)、m(マルチブレット)、dd(ダブルット オブ ダブルッツ)、brs(ブロードシングレット)、ABq(ABカルテット)等と表した。薄層クロマトグラフィー(TLC)及びカラムクロマトグラフィーはメルク社製のシリカゲルを用いて行った。濃縮は東京理化学器械製のロータリーエバポレーターを用いて行った。

## 参考例 1

## 3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノールの合成

(1) フェニルアラニン(500 g, 3.03 mol)、2N水酸化ナトリウム水溶液(4 L)及びエーテル(500 ml)の混合物に、塩化ベンゾイル(455 ml, 3.93 mol)を氷冷下約55分かけて滴下した後、混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を氷冷し、pHが2になるまで濃塩酸を加え、析出した結晶を酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液をあわせた後に水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を約2 Lになるまで濃縮し、得られた懸濁液にヘキサンを加えて、析出した固体をろ取し、N-ベンゾイルフェニルアラニンを815 g (100%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物(815 g, 3.03mol)を無水酢酸(3.5 L)に懸濁させ、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られたオイルに石油エーテル(3.5 L)を加えて、不溶物をデカンテーションで除いた。上清を冷却し、析出した無色の針状結晶をろ取し、2-フェニル-4-(フェニルメチル)-5(4H)-オキサゾロンを570 g (75 %)得た。

(3) 工程(2)の目的化合物(259 g, 1.03 mol)と無水トリフルオロ酢酸(260 g, 1.24mol)の混合物を室温で72時間攪拌した。過剰の無水トリフルオロ酢酸と生成したトリフルオロ酢酸を減圧下に留去し、得られた残渣に無水しゅう酸(139.1 g, 1.55 mol)を加えた。この混合物を攪拌しながら110 °Cに加温し、気体の発生が止まってから室温まで冷却した。反応混合物に酢酸エチル(10 L)を加え水(2 L)で洗浄した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、先の有機層と合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を約1 Lになるまで濃縮し、得られた懸濁液にヘキサンを加えて析出した固体をろ取し、N-[3,3,3-トリフルオロ-2-オキソ-1-(フェニルメチル)プロピル]ベンズアミドを215 g (65 %)得た。

(4) 工程(3)の目的化合物(215 g, 673 mmol)をエタノール(1 L)に懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(25.4 g, 673 mmol)を加えて4時間攪拌した。反応液を氷冷しpHが3になるまで6 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液をあわせた後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、



無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を約 300 ml になるまで濃縮し、得られた懸濁液にヘキサンを加えて、析出した固体をろ取し、N-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-(フェニルメチル)プロピル]ベンズアミドを130 g (60 %)得た。

(5) 工程(4)の目的化合物(130 g, 202 mmol)、12 N塩酸(1.3 L)、水(700 ml)及びエタノール(900 ml)の混合物を24時間加熱還流した。反応液に12 N塩酸(400 ml)及びエタノール(800 ml)を加えさらに72時間加熱還流した。反応液を1.2 L になるまで濃縮し、室温まで冷却した。析出した結晶をエーテルで抽出した後、氷冷下水層にpHが12になるまで水酸化ナトリウムを加え、析出した結晶を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:5)から再結晶し、表題化合物を無色結晶として58.7 g (66 %)得た。

mp 110-111°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.18 (m, 5H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.09 (dd, J=3.1, 13.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, J=10.9, 13.7 Hz, 1H), 2.30 (brs, 2H)

IR (KBr) 3320, 3300, 3050, 2920, 2860, 2700, 1615 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 2

(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)酢酸の合成

(1) ベンズニトリル (60.0 g, 0.582 mol)のエタノール (500 ml) 溶液に氷冷下、塩化水素を吹き込み飽和させた後、室温で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた結晶をエーテルで洗い、真空下で乾燥させ、エチルベンズイミデートヒドロクロリドを無色結晶として73.6 g (68%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物 (72.0 g, 0.388 mol)のエタノール (300 ml) 溶液に氷冷下、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (68 ml, 0.47 mol)を滴下した後、4 °Cで18時間攪拌した。エタノールを減圧下で留去し、得られた濃縮物を1N水酸化ナトリウム水溶液 (800 ml) に加え、クロロホルムで抽出した。

抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去し、N-(2,2-ジエトキシエチル)ベンズアミジンを含む無色透明オイルを141.2 g 得た。

(3) 工程(2)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物の半分量、70.6 g)のエタノール(100 ml)溶液に氷冷下、ジエチルエトキシメチレンマロネート(58 ml, 0.29 mol)を滴下した後、100 °Cに加温し2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた濃縮液を飽和塩化アンモニウム水溶液(600 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この抽出液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50:50ヘキサン-酢酸エチル)により分離精製し、エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-フェニルピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレートと淡黄色オイルとして58.2 g得た。

(4) 工程(3)の目的化合物(57.7 g, 0.160 mol)のテトラヒドロフラン(THF)(500 ml)溶液に0.5N水酸化ナトリウム水溶液(360 ml)を加え、室温で1 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで洗浄した後、水層に1N塩酸(200 ml)を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去し、1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-フェニルピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸を含む淡黄色オイルを36.9 g得た。

(5) ジフェニルホスホリルアジド(27.5 ml, 0.123 mol)の1,4-ジオキサン(100 ml)溶液を110 °Cに加温し、攪拌下、工程(4)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物、36.9 g)とトリエチルアミン(34.0 ml, 0.244 mol)の1,4-ジオキサン(300 ml)溶液を1.5 時間かけて滴下した。加熱還流下1 時間攪拌した後、ベンジルアルコール(25 ml, 0.24 mol)を加え、さらに加熱還流下14時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下で濃縮し、得られたオイルを飽和塩化アンモニウム水溶液(500 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液(600 ml)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この抽出液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50:50ヘキサン-酢酸エチル)により分離精製し、(5-ベンジルオキ

シカルボニルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジニル) アセトアルデヒドジエチルアセタールとベンジルアルコールの混合物を淡褐色オイルとして24.7 g得た。

(6) 工程(5)の目的化合物(ベンジルアルコールとの混合物, 24.3 g, 47.1 mmol)のTHF (210 ml)及び1N塩酸(150 ml)の混合溶液を60°Cに加熱し、18時間撹拌した。減圧下でTHFを留去し、その濃縮液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後(pH 7)、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去し、(5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジニル) アセトアルデヒドを含む淡褐色オイルを22.4 g得た。

(7) 工程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 22.4 g)、2-メチル-2- プロパノール(300 ml)及び2-メチル-2- ブテン(50 ml, 0.47 mol)の混合物にリン酸二水素ナトリウム二水和物(51.4 g, 0.329 mol)と亜塩素酸ナトリウム(85%含有, 36.6 g, 0.344 mol)の水(130 ml)溶液を加え、室温で3時間撹拌した。減圧下で有機溶媒を留去し、3N塩酸を加えpHを3にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し結晶を得た。その結晶をヘキサン- エーテル(1:1)で洗った後、真空下で乾燥し、表題化合物を無色結晶として16.0 g得た。

mp 179-183°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.1 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 10H), 5.19 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)

IR (KBr) 3600-2200, 1720, 1655, 1605, 1510 cm<sup>-1</sup>

### 参考例 3

[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) エチル4-フルオロベンズイミデートヒドロクロリドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、4-フルオロベンズニトリル(50.8 g, 0.407 mol)をエ

タノール (500 ml) 溶液中で塩化水素と処理し、目的化合物を無色結晶として 82.1 g (99%) 得た。

(2) N-(2,2-ジエトキシエチル)-4-フルオロベンズアミジンの合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (1) の目的化合物 (50.0 g, 0.246 mol) をエタノール (200 ml) 溶液中でアミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (43 ml, 0.30 mol) と反応させ、目的化合物を含む無色透明オイルを得た。

(3) エチル 1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(4-フルオロフェニル) ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレート の合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (2) の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物) のエタノール (100 ml) 溶液中でジエチルエトキシメチレンマロネート (55 ml, 0.27 mol) と反応させ、目的化合物を淡黄色オイルとして 70.2 g 得た。

(4) 工程 (3) の目的化合物 (55.0 g, 0.145 mol) のピリジン (200 ml) 溶液にヨウ化リチウム (49.0 g, 0.366 mol) を加え、100 °C に加温し、16 時間撹拌した。減圧下で有機溶媒を留去した後、トルエン (200 ml) を加え、残った痕跡のピリジンを減圧下で留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 ml) に加え、酢酸エチルでカルボン酸以外の有機物を抽出した。不溶物を濾過により取り除き、水層に 3N 塩酸 (400 ml) を加えて pH を 2 にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(4-フルオロフェニル) ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸を淡黄色オイルとして 14.5 g 得た。先に得られた不溶物を 2N 塩酸 (500 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、さらに目的化合物を淡黄色オイルとして 29.7 g (合計収率 87%) 得た。

(5) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (4) の目的化合物 (43.6 g, 0.124 mol) を 1,4-ジオキサン (400 ml) 中でトリエチルアミン (35 ml, 0.25 mol)

存在下ジフェニルホスホリルアジド (31 ml, 0.14 mol) と反応させ、さらにベンジルアルコール (26 ml, 0.25 mol) と反応させ、目的化合物とベンジルアルコールの混合物を淡褐色オイルとして 45.2 g (65%) 得た。

(6) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドの合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (5) の目的化合物 (ベンジルアルコールとの混合物, 44.6 g, 79.1 mmol) を THF (350 ml) 中 1N 塩酸 (250 ml) と処理し、目的化合物とベンジルアルコールの混合物を無色固体として 20.7 g (55%) 得た。

(7) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (6) の目的化合物 (ベンジルアルコールとの混合物, 20.2 g, 42.3 mmol) を 2-メチル-2-プロパノール (300 ml) 及び水 (130 ml) の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン (50 ml, 0.47 mol) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (51.4 g, 0.329 mol) 存在下、亜塩素酸ナトリウム (85% 含有, 36.6 g, 0.344 mol) と処理し、表題化合物とベンジルアルコールの混合物を無色固体として 15.5 g (86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.3 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.9, 5.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)

IR (KBr) 3650-2300, 1720, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 4

[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(p-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) エチル 4-メチルベンズイミデートヒドロクロリドの合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、p-トリルニトリル (25.6 g, 0.219 mol) をエタノール (250 ml) 溶液中で塩化水素と処理し、目的化合物を無色結晶として 42.3 g (97%) 得た。

(2) N-(2,2-ジエトキシエチル)-4-メチルベンズアミジンの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(25.0 g, 0.125 mol)をエタノール(100 ml)溶液中でアミノアセトアルデヒドジエチルアセタール(21 ml, 0.14 mol)と反応させ、目的化合物を含む無色透明オイルを40.0 g得た。

(3) エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(p-トリル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレートの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物)をエタノール(50 ml)溶液中でジエチルエトキシメチレンマロネート(28 ml, 0.14 mol)と反応させ、目的化合物を淡黄色オイルとして36.1 g得た。

(4) 1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(p-トリル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物(35.0 g, 93.5 mmol)をピリジン(140 ml)溶液中でヨウ化リチウム(30.0 g, 244 mmol)と反応させ、目的化合物を淡褐色結晶として24.0 g (74%)得た。

(5) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(p-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物(23.0 g, 66.4 mmol)を1,4-ジオキサン(200 ml)中でトリエチルアミン(18.5 ml, 133 mmol)存在下、ジフェニルホスホリルアジド(16.5 ml, 73.6 mmol)と反応させ、さらにベンジルアルコール(10 ml, 97 mmol)と反応させ、目的化合物とベンジルアルコールの混合物を無色固体として29.8 g (86%)得た。

(6) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(p-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物(ベンジルアルコールとの混合物, 29.1 g, 55.9 mmol)をTHF(200 ml)中1N塩酸(150 ml)と処理し、目的化合物を含む混合物を無色固体として25.3 g得た。

(7) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(p-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸の合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工

程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物、25.3 g)を2-メチル-2-プロパノール(350 ml)及び水(150 ml)混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン(60 ml, 0.57 mol)及びリン酸二水素ナトリウム二水和物(61.0 g, 0.391 mol)存在下、亜塩素酸ナトリウム(85%含有、43.4 g, 0.408 mol)と処理し、表題化合物を無色結晶として17.5 g得た。

mp 251-254°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.27 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)

IR (KBr) 3600-2300, 1735, 1715, 1660, 1605, 1525 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例5

[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) エチル3-メチルベンズイミデートヒドロクロリドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、m-トルニトリル(25.2 g, 0.215 mol)をエタノール(250 ml)溶液中で塩化水素と処理し、目的化合物を無色結晶として41.7 g (97%)得た。

(2) N-(2,2-ジエトキシエチル)-3-メチルベンズアミジンの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(25.0 g, 0.125 mol)をエタノール(100 ml)溶液中でアミノアセトアルデヒドジエチルアセタール(21 ml, 0.14 mol)と反応させ、目的化合物を含む無色透明オイルを40.1 g得た。

(3) エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(m-トリル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレートの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物)をエタノール(50 ml)溶液中でジエチルエトキシメチレンマロネート(28 ml, 0.14 mol)と反応させ、目的化合物を淡黄色オイルとして35.8 g得た。

(4) 1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(m-トリル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-

カルボン酸の合成は参考例 3 と同様の方法で行った。即ち、工程 (3) の目的化合物 (34.8 g, 92.9 mmol) をピリジン (140 ml) 溶液中でヨウ化リチウム (30.0 g, 244 mmol) と反応させ、目的化合物を褐色結晶として 22.7 g (71%) 得た。

(5) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] アセトアルデヒドジェチルアセタールの合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (4) の目的化合物 (22.0 g, 63.5 mmol) を 1,4-ジオキササン (200 ml) 中でトリエチルアミン (18 ml, 0.13 mol) 存在下ジフェニルホスホリルアジド (16 ml, 71 mmol) と反応させ、さらにベンジルアルコール (10 ml, 97 mmol) と反応させ、目的化合物とベンジルアルコールの混合物を淡黄色オイルとして 30.1 g (86%) 得た。

(6) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] アセトアルデヒドの合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (5) の目的化合物 (ベンジルアルコールとの混合物, 29.4 g, 53.6 mmol) を THF (200 ml) 中、1N 塩酸 (150 ml) と処理し、目的化合物を含む混合物を無色固体として 26.1 g 得た。

(7) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] 酢酸の合成は参考例 2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (6) の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 26.1 g) を 2-メチル-2-プロパノール (350 ml) 及び水 (150 ml) 混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン (60 ml, 0.57 mol) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (58.5 g, 0.375 mol) 存在下、亜塩素酸ナトリウム (85% 含有, 41.6 g, 0.391 mol) と処理し、表題化合物を無色結晶として 18.9 g 得た。

mp 183-185°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.27 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)

IR (KBr) 3600-2300, 1720, 1655, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>



## 参考例 6

N-[4(S)-アミノ-2,2-ジフルオロ-3(R)-ヒドロキシ-5-フェニルペンタノイル]  
ベンジルアミンの合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン(13.3 g, 50.0 mmol)、炭酸水素カリウム(10.0 g, 100 mmol)及びジメチルホルムアミド(80 ml)の混合物にヨウ化メチル(5 ml, 80 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水(200 ml)を加え、酢酸エチル-ベンゼン(1:1)で抽出した。有機層を水、5%亜硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(90:10ヘキサン-酢酸エチル)により分離精製し、N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルを無色オイルとして13.6 g (96%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物(10.8 g, 38.9 mmol)のTHF(50 ml)溶液にアルゴン気流下、無水塩化リチウム(3.29 g, 77.3 mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(2.92 g, 77.3 mmol)を加えて室温で16時間攪拌した。反応液を氷冷しpHが4になるまで10%クエン酸水溶液を加えた後、減圧下にTHFを留去した。残渣に水(100 ml)を加え、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:7)で再結晶し、N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニノールを無色結晶として9.49 g (97%)得た。

(3) 工程(2)の目的化合物(7.16 g, 28.5 mmol)のジクロロメタン(85 ml)溶液にトリエチルアミン(15.8 ml, 113.9 mmol)及び三酸化硫黄-ピリジン錯体(18.1 g, 113.9 mmol)のジメチルスルホキシド(85 ml)溶液を順次加え、室温で15分間攪拌した。飽和食塩水(300 ml)に氷を加えたものに反応液を注ぎ、冷却したエーテルで抽出した。有機層を冷却した10%クエン酸水溶液、冷却した飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣にヘキサンを加え懸濁させた後、ろ取し、N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニノール6.41 g (90%)を得た。亜鉛末(5.59 g, 85.5 mmol)のTHF(1

ml) 懸濁液に超音波照射下、上記N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニナール(6.41 g, 25.7 mmol) 及びブロモジフルオロ酢酸エチル(11.1 ml, 85.5 mmol) のTHF(16 ml) 溶液を滴下した。さらに3 時間超音波照射した後、ジクロロメタン(200 ml)及び1N硫酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)を加えた。有機層を分離し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(75:25ヘキサン- 酢酸エチル) により分離精製し、4(S)-[(tert - ブトキシカルボニル) アミノ]-2,2-ジフルオロ-3(R)-ヒドロキシ-5- フェニルペンタン酸エチルを無色結晶として2.60 g (27 %) 得た。

(4) 工程(3) の目的化合物(2.00 g, 5.36 mmol)のTHF(12 ml) 溶液に1N 水酸化ナトリウム水溶液(5.54 ml, 5.54 mmol)を加えて、室温で2 時間撹拌した。THFを留去したのち、水(20 ml)を加え、得られた懸濁液を凍結乾燥した。得られた4(S)-[(tert - ブトキシカルボニル) アミノ]-2,2-ジフルオロ-3(R)-ヒドロキシ-5- フェニルペンタン酸ナトリウム塩、ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)(1.67 g, 12.3 mmol) 及びベンジルアミン(1.15 g, 10.7 mmol) のジクロロメタン(30 ml) 溶液に氷冷下、WSClの塩酸塩(1.54 g, 8.04 mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル- ヘキサン(1:10)で再結晶し、N-[4(S)-[(tert- ブトキシカルボニル) アミノ]-2,2-ジフルオロ-3(R)-ヒドロキシ-5- フェニルペンタノイル] ベンジルアミンを無色結晶として1.94 g (84 %) 得た。

(5) 工程(4) の目的化合物(1.60 g, 3.68 mmol) を氷冷下、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4N, 16 ml) に溶解し、室温で1 時間撹拌した。溶媒を留去した後、エーテル(5 ml)を加えて留去する操作を3 回繰り返した。得られた残渣に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られた残渣を酢酸エ

チル-ヘキサン(1:8)で再結晶し、表題化合物を無色結晶として1.15 g (94 %) 得た。

mp 128-130°C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.19 (m, 10H), 6.78 (brs, 1H), 4.52 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.86 (dd,  $J=7.8, 16.5$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J=5.3, 9.7$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J=5.3, 13.7$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J=9.7, 13.7$  Hz, 1H), 2.13 (brs, 3H)

IR (KBr) 3400, 3320, 3020, 1665, 1615, 1540  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 7

2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)酢酸の合成

(1) 3-アミノピリド-2-オン (24.6 g, 0.223 mol)、炭酸ナトリウム (52.1 g, 0.492 mol)、THF (250 ml)及び1,4-ジオキサン (50 ml)の混合物に塩化ベンジルオキシカルボニル (35.1 ml, 0.246 mol)を滴下した後、室温で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (1200ml)を加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。不溶物をろ取した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濃縮して得られた残渣をメタノール-酢酸エチル(6:1)より再結晶し、3-ベンジルオキシカルボニルアミノピリド-2-オンを無色結晶として 21.5 g 得た。ろ取した不溶物をクロロホルム-メタノール(10:1)に溶かし、飽和食塩水で洗浄した。水層をさらにクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去し、同生成物を無色固体として16.7 g (合計収率 70%) 得た。

(2) 工程(1)の目的化合物 (15.6 g, 63.9 mmol)のジクロロメタン(300 ml)懸濁液にN-ヨードスクシンイミド (15.3 g, 64.4 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。氷冷下2.5 時間攪拌した後、析出固体をろ取し3-ベンジルオキシカルボニル-5-ヨードピリド-2-オンを無色固体として12.9 g (55%)得た。

(3) 亜鉛末 (781 mg, 11.9 mmol)のTHF (10 ml)懸濁液に臭化ベンジル (0.95

ml, 8.0 mmol) のTHF (20 ml) 溶液を18-19 °C、3 分間で滴下した。反応液をと  
きどき攪拌しながら25-35 °Cで超音波を1.5 時間照射した後、室温で1.5 時間攪  
拌した。反応液に[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム  
(II)クロリド(172 mg, 0.211 mmol)を加えた後、工程(2)の目的化合物(73  
7 mg, 1.99 mmol)のTHF (25 ml) 溶液を6 分間で加え、27°Cで25分間、51-56 °C  
で2 時間、室温で14時間攪拌した。反応液を1N塩酸(150 ml)に加え、酢酸エチ  
ルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
抽出液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4:1 ジ  
クロロメタン-酢酸エチル)により分離精製し、5-ベンジル-3-ベンジルオキシ  
カルボニルアミノピリド-2-オンを褐色固体として542 mg (81%)得た。

(4) 水素化ナトリウム(60% 油性, 77.9 mg, 1.95 mmol)のN,N-ジメチルホル  
ムアミド(DMF) (2.5 ml)懸濁液に工程(3)の目的化合物(512 mg, 1.53 mmol)  
のDMF (5 ml)溶液を21-25 °C、6 分間で滴下した。反応液を同温度で40分間攪拌  
した後、ヨード酢酸エチル(0.19 ml, 1.6 mmol)を12°C、1 分間で滴下した。得  
られた反応液を25-26 °Cで16時間攪拌した後、1N塩酸(30 ml)に加え、酢酸エチ  
ルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
した。抽出液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(95:5ジクロロメタン-酢酸エチル)により分離精製し、2-(3-ベンジルオキシカル  
ボニルアミノ-5-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)酢酸エチ  
ルを無色固体として460 mg (72%)得た。

(5) 工程(4)の目的化合物(438 mg, 1.04 mmol)のメタノール(20 ml)懸濁  
液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2.6 ml)を加え室温で攪拌した。5 分後、1,4-  
ジオキサン(6 ml)を加え、室温で2.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N塩酸  
(20 ml)を加え、酸性とした後クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で  
洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し、表題化合物を無色固  
体として401 mg (9%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.4

5-7.10 (m, 11H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.70 (s, 2H)

IR (KBr) 3350, 3000, 2875, 1715, 1650, 1575, 1520  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 8

N-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]-2-ヨードアセタミドの合成

(1) 3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール (参考例1の表題化合物: 15.0 g, 68.4 mmol) 及びトリエチルアミン (10.0 ml, 71.7 mmol) のTHF (340 ml) 溶液に塩化クロロアセチル (5.5 ml, 69 mmol) のTHF (30 ml) 溶液を加え、窒素雰囲気下室温で20時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (400 ml) を加え希釈し、さらに室温下1時間攪拌した。不溶物をろ過で除き酢酸エチルで洗浄した。ろ液を1 N 塩酸 (800 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-クロロアセタミドを無色固体として20.5 g得た。

(2) 工程(1)の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 20.5 g)、2,6-ルチジン (16.0 ml, 137 mmol) 及びジクロロメタン (150 ml) の混合物にtert-ブチルジメチルシリルトリフレート (23.0 ml, 100 mmol) を加え、室温下16時間攪拌した。反応液を1 N 塩酸 (600 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (89:11 ヘキサン-酢酸エチル) により分離精製し、N-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]-2-クロロアセタミドを無色固体として25.2 g得た。

(3) 工程(2)の目的化合物 (24.3 g, 59.3 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (26.6 g, 177 mmol) のアセトン (180 ml) 溶液を室温で18時間攪拌した。減圧下でアセトンを留去した後、濃縮物を酢酸エチルに溶かし、水 (500 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（83:17 ヘキサン- 酢酸エチル）により分離精製し、表題化合物を無色固体として29.2 g (98%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 4.27 (dq,  $J = 7.2, 4.0$  Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.97 (dd,  $J = 14.5, 2.2$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 14.5, 11.5$  Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)

IR (KBr) 3280, 2920, 2890, 1650, 1550  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 9

##### 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- フェニルピリド-2- オンの合成

(1) アセトフェノン (26.3 ml, 0.225 mol) 及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (100 ml, 0.753 mol)のアセトニトリル (450 ml) 溶液を14時間加熱還流した。反応液を冷却後濃縮し、黄色の半固体を得た。この半固体のDMF (350 ml)溶液にシアノアセタミド (17.1 g, 0.204 mol)及びナトリウムメトキシド (23.9 g, 0.442 mol)を加え、100-110  $^{\circ}\text{C}$ で5 時間攪拌した。氷水で冷却後水 (1100 ml)を加え、得られた溶液に10% 塩酸を加えpH 5とした。析出固体を吸引ろ取、空気流で一夜乾燥し、6-フェニルピリド-2- オン-3- カルボニトリルを黄色固体として11.2 g (25%)得た。

(2) 工程 (1) の目的化合物 (11.1 g, 56.6 mmol)、47% 臭化水素酸 (37 ml) 及び酢酸 (80 ml)の混合物を12時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後水 (37 ml)で希釈し、10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 5とした。析出固体を吸引ろ取し、10% 塩酸及び水で洗浄した。この固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 ml) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液 (300 ml) を加え得られた混合物をクロロホルムで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加えpH 3-4とし、析出した固体を吸引ろ取した。この固体を水で洗浄した後、40 $^{\circ}\text{C}$ で14時間減圧乾燥し、6-フェニルピリド-2- オン-3- カルボン酸を無色固体として6.91 g (57%)得た。

(3) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- フェニルピリド-2- オンの合成は

参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(6.78 g, 31.5 mmol)を1,4-ジオキサン(175 ml)中、トリエチルアミン(5.29 ml, 38.0 mmol)存在下、ジフェニルホスホリルアジド(7.45 ml, 34.6 mmol)と処理し、さらにベンジルアルコール(6.25 ml, 63.0 mmol)と反応させ、表題化合物を淡黄褐色固体として5.33 g (53%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.18 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.32-7.51 (m, 8H), 6.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H)

IR (KBr) 3380, 1725, 1640, 1520, 1500  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例10

(5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジニル) 酢酸の合成

(1) 塩化ベンゾイル(70.3 g, 0.500 mol)のエーテル(330 ml)溶液に氷冷下、ホルムアミド(22.5 g, 0.500 mol)のエタノール(23.0 g, 0.499 mol)溶液を1時間かけて滴下した。0  $^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した後、析出物をろ取し、エーテルで洗い、真空下で乾燥させ、エチルホルムイミデートヒドロクロリドを無色固体として30.1 g (55%)得た。

(2) N-(2,2- ジエトキシエチル)ホルムアミジンの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(30.1 g, 0.275 mol)をエタノール(250 ml)溶液中、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール(36.6 g, 0.275 mol)と反応させ、目的化合物を含む無色透明オイルを48.9 g得た。

(3) エチル1-(2,2- ジエトキシエチル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレートの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 48.9 g)をエタノール(100 ml)溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート(55 ml, 0.27 mol)と反応させ、目的化合物を淡黄色オイルとして12.2 g得た。

(4) 1-(2,2-ジエトキシエチル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物(11.9 g, 41.9 mmol)をピリジン(80 ml)溶液中でヨウ化リチウム(14.0 g, 105 mmol)と反応させ、目的化合物を褐色固体として8.19 g (76%)得た。

(5) (5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物(8.00 g, 31.2 mmol)を1,4-ジオキサン(100 ml)溶液中、トリエチルアミン(8.7 ml, 62 mmol)存在下、ジフェニルホスホリルアジド(7.7 ml, 34 mmol)と反応させ、さらにベンジルアルコール(4.8 ml, 46 mmol)と反応させ、目的化合物を無色固体として7.97 g (71%)得た。

(6) (5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)アセトアルデヒドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物(7.80 g, 21.6 mmol)をTHF(80 ml)溶液中、1N塩酸(60 ml)と処理し、目的化合物を含む無色固体を5.57 g得た。

(7) (5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)酢酸の合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 5.57 g)を2-メチル-2-プロパノール(150 ml)及び水(60 ml)の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン(21 ml, 0.20 mol)及びリン酸二水素ナトリウム二水和物(21.8 g, 0.140 mol)存在下、亜塩素酸ナトリウム(85%含有, 15.5 g, 0.146 mol)と処理し、表題化合物を無色結晶として4.82 g得た。

mp 216-220°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.3 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)

IR (KBr) 3400, 3250, 1720, 1650, 1605, 1525 cm<sup>-1</sup>

参考例11



(5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2- メチル-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1-ピリミジニル) 酢酸の合成

(1) N-(2,2- ジエトキシエチル) アセトアミジンの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、エチルアセトイミデートヒドロクロリド (25.0 g, 0.202 mol) をエタノール (150 ml) 溶液中、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (31 ml, 0.21 mol) と反応させ、目的化合物を含む淡緑色オイルを44.1 g得た。

(2) エチル1-(2,2- ジエトキシエチル)-2-メチルピリミジン-6(1H)- オン-5-カルボキシレート合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 44.1 g) をエタノール (75 ml) 溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート (43 ml, 0.21 mol) と反応させ、目的化合物を黄色固体として34.1 g (エチルアセトイミデートヒドロクロリドからの収率 57%) 得た。

(3) 1-(2,2- ジエトキシエチル)-2-メチルピリミジン-6(1H)- オン-5- カルボン酸の合成は参考例3 と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物 (33.9 g, 114 mmol) をピリジン (170 ml) 溶液中、ヨウ化リチウム (36.6 g, 251 mmol) と反応させ、目的化合物を淡褐色固体として14.7 g (48%)得た。

(4) (5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2- メチル-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジニル) アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物 (14.3 g, 52.9 mmol) を1,4-ジオキサン (170 ml) 溶液中、トリエチルアミン (15.0 ml, 107 mmol) 存在下、ジフェニルホスホリルアジド (13.5 ml, 60.2 mmol) と反応させ、さらにベンジルアルコール (8.2 ml, 79 mmol) と反応させ、目的化合物を無色透明オイルとして14.8 g (75%)得た。

(5) (5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2- メチル-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジニル) アセトアルデヒドの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物 (14.6 g, 38.9 mmol) をTHF (140 ml) 溶液中、1N 塩酸 (100 ml) と処理し、目的化合物を含む茶褐色のアモルファスを12.0 g得た。

(6) (5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル) 酢酸の合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 12.0 g)を2-メチル-2-プロパノール(250 ml)及び水(110 ml)の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン(41 ml, 0.39 mol)及びリン酸二水素ナトリウム二水和物(42.5 g, 272 mmol)存在下、亜塩素酸ナトリウム(85%含有, 30.2 g, 284 mmol)と処理し、表題化合物を無色固体として10.8 g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.8 (brs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)

IR (KBr) 3600-2200, 1710, 1650, 1605, 1520 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例12

[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(*o*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) *o*-トルアミド(13.5 g, 0.100 mol)のジクロロメタン(150 ml)溶液にテトラフルオロホウ酸トリエチルオキソニウムのジクロロメタン溶液(1.0 M, 106 ml, 0.106 mol)を加えた後、室温で14時間攪拌した。減圧下で2/3のジクロロメタンを留去し、濃縮物にエーテル(400 ml)を加え、氷冷下3時間攪拌した。析出物を濾取し、エーテルで洗い、真空下で乾燥させ、エチル2-メチルベンズイミデートヒドロテトラフルオロボレートを無色固体として21.7 g (86%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物(6.25 g, 24.9 mmol)のエタノール(30 ml)溶液にモノエタノールアミン(1.80 ml, 29.8 mmol)を滴下した後、室温で15時間攪拌した。エタノールを減圧下で留去し、得られた濃縮物を1N水酸化ナトリウム水溶液(150 ml)に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去し、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンズアミジンを含む無色透明オイルを5.31 g得た。

(3) エチル1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(*o*-トリル)ピリミジン-6(1H)-オン

-5- カルボキシレートの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程（2）の目的化合物（上記反応で得られた粗生成物、5.31 g）をエタノール（14 ml）溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート（6.0 ml, 30 mmol）と反応させ、目的化合物を無色固体として4.52 g得た。

（4）工程（3）の目的化合物（4.13 g, 13.7 mmol）及び2,6-ルチジン（2.3 ml, 20 mmol）のジクロロメタン（50 ml）溶液に tert-ブチルジメチルシリルトリフレート（4.0 ml, 17 mmol）を加え、室温で8 時間攪拌した。反応液を1 N 塩酸（150 ml）に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150 ml）及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）により分離精製し、エチル1-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシエチル]-2-(o-トリル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレートを無色固体として5.70 g（100%）得た。

（5）1-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシエチル]-2-(o-トリル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3 と同様の方法で行った。即ち、工程（4）の目的化合物（11.3 g, 27.1 mmol）をピリジン（55 ml）溶液中でヨウ化リチウム（11.6 g, 86.7 mmol）と反応させ、目的化合物を無色固体として7.21 g（68%）得た。

（6）1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(o-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エタンの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程（5）の目的化合物（6.86 g, 17.7 mmol）を1,4-ジオキサン（70 ml）溶液中、トリエチルアミン（4.9 ml, 35 mmol）存在下、ジフェニルホスホリルアジド（4.8 ml, 21 mmol）と反応させ、さらにベンジルアルコール（2.7 ml, 26 mmol）と反応させ、目的化合物とベンジルアルコールの混合物を淡黄色のオイルとして5.66 g（44%）得た。

（7）工程（6）の目的化合物（ベンジルアルコールとの混合物、5.66 g, 7.86 mmol）のTHF（40 ml）溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF 溶液（

1.0M, 10 ml, 10 mmol)を加え、室温で5 時間攪拌した。反応液を水 (150 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:50 酢酸エチル- ヘキサン) により分離精製し、2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*o*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] エタノールを無色のアモルファスとして2.95 g (99%)得た。

(8) 工程 (7) の目的化合物 (2.83 g, 7.46 mmol)とトリエチルアミン (3.1 ml, 22 mmol)のジクロロメタン (25 ml)溶液に氷冷下、三酸化硫黄- ピリジン錯体 (3.56 g, 22.4 mmol)のDMSO (25 ml)溶液を加え、0 °Cで4 時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和食塩水 (100 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を0.5 N 塩酸 (100 ml) 及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で濃縮し、[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*o*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] アセトアルデヒドを無色のアモルファスとして2.72 g (97%)得た。

(9) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(*o*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] 酢酸の合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (8) の目的化合物(2.60 g, 6.89 mmol) を2-メチル-2- プロパノール (45 ml)及び水 (20 ml)の混合溶媒中、2-メチル-2- ブテン (7.3 ml, 69 mmol)及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (7.52 g, 48.2 mmol)存在下、亜塩素酸ナトリウム (85% 含有, 5.35 g, 50.3 mol) と処理し、表題化合物を無色結晶として2.43 g (90%) 得た。

mp 191-193°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.2 (brs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 8H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)

IR (KBr) 3600-2200, 1730, 1655, 1605, 1515 cm<sup>-1</sup>

参考例13

[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) エチル4-クロロベンズイミデートヒドロクロリドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、p-クロロベンズニトリル (25.6 g, 0.186 mol) をエタノール (250 ml) 溶液中、塩化水素と処理し、目的化合物を無色結晶として36.8 g (90%) 得た。

(2) 4-クロロ-N-(2,2-ジエトキシエチル) ベンズアミジンの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物 (35.6 g, 0.162 mol) をエタノール (120 ml) 溶液中、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (26 ml, 0.18 mol) と反応させ、目的化合物を含む淡黄色オイルを48.3 g得た。

(3) エチル2-(4-クロロフェニル)-1-(2,2-ジエトキシエチル) ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレート の合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 48.3 g) をエタノール (70 ml) 溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート (36 ml, 0.18 mol) と反応させ、目的化合物を淡黄色オイルとして46.3 g得た。

(4) 2-(4-クロロフェニル)-1-(2,2-ジエトキシエチル) ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物 (45.7 g, 116 mmol) をピリジン (165 ml) 溶液中、ヨウ化リチウム (37.2 g, 278 mmol) と反応させ、目的化合物を淡褐色結晶として33.0 g (78%) 得た。

(5) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物 (32.2 g, 87.8 mmol) を1,4-ジオキサン (260 ml) 溶液中、トリエチルアミン (24.5 ml, 176 mmol) 存在下、ジフェニルホスホリルアジド (21.5 ml, 95.9 mmol) と反応させ、さらにベンジルアルコール (12 ml, 0.16 mol) と反応させ、目的化合物とベンジルアルコールの混合物を無色固体として39.3 g (85%) 得た。

(6) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物(ベンジルアルコールとの混合物, 38.7g, 73.9 mmol)をTHF (250 ml)溶液中、1N塩酸(190 ml)と処理し、目的化合物を含む混合物を無色固体として36.8 g得た。

(7) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 36.8 g)を2-メチル-2-プロパノール(460 ml)及び水(190 ml)の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン(78 ml, 0.74 mol)及びリン酸二水素ナトリウム二水和物(84.2 g, 540 mmol)存在下、亜塩素酸ナトリウム(80%含有, 58.5 g, 517 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として26.6 g得た。

mp 220-224°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.29 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)

IR (KBr) 3320, 1725, 1665, 1610, 1515 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例14

[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) エチル4-メトキシベンズイミデートヒドロクロリドの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、アニソニトリル(25.6 g, 0.199 mol)をエタノール(250 ml)溶液中、塩化水素と処理し、目的化合物を淡赤色結晶として40.5 g (94%)得た。

(2) N-(2,2-ジエトキシエチル)-4-メトキシベンズアミジンの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(38.8 g, 0.180 mol)を

エタノール (130 ml) 溶液中でアミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (29 ml, 0.20 mol) と反応させ、目的化合物を含む無色透明オイルを60.2 g得た。

(3) エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレートの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 60.2 g)をエタノール (70 ml)溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート (40.5 ml, 0.200 mol) と反応させ、目的化合物を淡黄色オイルとして33.6 g得た。

(4) 1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物 (33.0 g, 84.5mmol) をピリジン (120 ml) 溶液中、ヨウ化リチウム (27.1 g, 202 mmol) と反応させ、目的化合物を無色結晶として25.1 g (82%) 得た。

(5) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物(24.6 g, 67.9 mmol) を1,4-ジオキサン (200 ml) 溶液中、トリエチルアミン (19 ml, 0.14 mol)存在下、ジフェニルホスホリルアジド (16.8 ml, 74.9 mmol) と反応させ、さらにベンジルアルコール (9.1 ml, 88 mmol)と反応させ、目的化合物を無色結晶として18.8 g (59%)得た。

(6) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物 (18.1 g, 38.7 mmol)をTHF (130 ml) 溶液中、1N塩酸 (100 ml) と処理し、目的化合物を含む混合物を無色固体として16.5 g得た。

(7) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸の合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 16.5 g)を2-メ

チル-2- プロパノール(240 ml)及び水 (100 ml) の混合溶媒中、2-メチル-2- ブテン (41 ml, 0.39 mol)及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (44.1 g, 283 mmol) 存在下、亜塩素酸ナトリウム (85% 含有, 28.8 g, 271 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として14.4 g得た。

mp 195-200°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.2 (brs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)

IR (KBr) 3300, 1725, 1660, 1600 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例15

[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) エチル4-ニトロベンズイミデートヒドロクロリドの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、4-ニトロベンゾニトリル (26.5 g, 0.179 mol)をエタノール (250 ml) 溶液中、塩化水素と処理し、目的化合物を無色結晶として35.7 g (86 %)得た。

(2) N-(2,2- ジエトキシエチル)-4-ニトロベンズアミジンの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (1) の目的化合物 (34.7 g, 0.150 mol)をエタノール (120 ml) 溶液中、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (24 ml, 0.17 mol)と反応させ、目的化合物を含む淡黄色固体を42.4 g得た。

(3) エチル1-(2,2- ジエトキシエチル)-2-(4- ニトロフェニル) ピリミジン-6(1H)- オン-5- カルボキシレート の合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (2) の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 42.4 g) をエタノール (65 ml) 溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート (34 ml, 0.17 mol)と反応させ、目的化合物を淡黄色結晶として49.0 g得た。

(4) 1-(2,2- ジエトキシエチル)-2-(4- ニトロフェニル) ピリミジン-6(1H)- オン-5- カルボン酸の合成は参考例3 と同様の方法で行った。即ち、工程 (3)



の目的化合物 (48.1 g, 0.119 mol) をピリジン (160 ml) 溶液中、ヨウ化リチウム (38.1 g, 0.285 mol) と反応させ、目的化合物を無色結晶として 26.7 g (59 %) 得た。

(5) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (4) の目的化合物 (26.2 g, 69.4 mmol) を 1,4-ジオキサン (220 ml) 溶液中、トリエチルアミン (19 ml, 0.14 mol) 存在下、ジフェニルホスホリルアジド (17.9 ml, 79.8 mmol) と反応させ、さらにベンジルアルコール (10.5 ml, 0.101 mol) と反応させ、目的化合物を淡黄色結晶として 24.5 g (73 %) 得た。

(6) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (5) の目的化合物 (24.0 g, 49.7 mmol) を THF (185 ml) 溶液中、1N 塩酸 (140 ml) と処理し、目的化合物を淡黄色結晶として 20.4 g (100 %) 得た。

(7) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (6) の目的化合物 (20.2 g, 49.5 mmol) を 2-メチル-2-プロパノール (310 ml) 及び水 (130 ml) の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン (52 ml, 0.49 mol) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (56.4 g, 362 mmol) 存在下、亜塩素酸ナトリウム (85% 含有, 36.9 g, 347 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として 20.3 g (97 %) 得た。

mp 240-243°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.3 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)

IR (KBr) 3650-2800, 1720, 1670, 1610, 1530, 1505  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例16

[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3,5-ジニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) エチル3,5-ジニトロベンズイミデートヒドロクロリドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、3,5-ジニトロベンズニトリル (25.2 g, 0.130 mol) をエタノール (250 ml) 溶液中、塩化水素と処理し、目的化合物を淡褐色結晶として34.5 g (96 %) 得た。

(2) N-(2,2-ジエトキシエチル)-3,5-ジニトロベンズアミジンの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物 (34.4 g, 0.125 mol) をエタノール (130 ml) 溶液中、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (24 ml, 0.17 mol) と反応させ、目的化合物を含む赤褐色固体を46.8 g得た。

(3) エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(3,5-ジニトロフェニル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレートの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 46.8 g) をエタノール (65 ml) 溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート (34 ml, 0.17 mol) と反応させ、目的化合物を無色結晶として37.3 g得た。

(4) 1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(3,5-ジニトロフェニル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物 (36.7 g, 81.5 mmol) をピリジン (120 ml) 溶液中、ヨウ化リチウム (26.2 g, 0.196 mol) と反応させ、目的化合物を褐色結晶として22.6 g (66 %) 得た。

(5) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3,5-ジニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物 (22.2 g, 52.6 mmol) を1,4-ジオキサン (200 ml) 溶液中、トリエチルアミン (14.5 ml, 0.104 mol) 存在下、ジフェニルホスホリルアジド (14.2 ml, 63.3 mmol) と反応さ

せ、さらにベンジルアルコール (8.2 ml, 79 mmol) と反応させ、目的化合物とベンジルアルコールの混合物を褐色オイルとして 5.38 g (17 %) 得た。

(6) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3,5-ジニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物(ベンジルアルコールとの混合物, 5.37 g, 8.86 mmol)をTHF (110 ml)溶液中、2N塩酸 (80 ml)と処理し、目的化合物を含む黒色オイルを 5.55 g得た。

(7) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3,5-ジニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 5.55 g)を2-メチル-2-プロパノール (60 ml)及び水 (25 ml)の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン (9.4 ml, 89 mmol) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (9.68 g, 62.0 mmol) 存在下、亜塩素酸ナトリウム (85% 含有, 6.88 g, 64.7 mmol)と処理し、表題化合物とジエチルエーテルの混合物を褐色固体として 3.94 g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.5 (brs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)

IR (KBr) 3320, 3070, 1715, 1660, 1505 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例17

[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) クロロホルム (100 ml) とエタノール (200 ml) の混合液に氷冷下、塩化アセチル (190 ml, 2.67 mol) を1時間かけて滴下した。0 °Cで30分間攪拌した後、3-シアノピリジン (25.5 g, 245 mmol) のクロロホルム (300 ml) 溶液を1.5時間かけて滴下した。室温で17時間攪拌した後、析出物をろ取し、クロロホルムで洗い、真空下で乾燥させ、エチル3-ピリジンカルボキシイミデートジヒドロ

クロリドを無色結晶として50.5 g (92%)得た。

(2) 工程(1)の目的化合物(50.0 g, 0.224 mol)のエタノール(200 ml)溶液に氷冷下、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール(37 ml, 0.25 mol)とトリエチルアミン(35 ml, 0.25 mol)を加えた後、室温で5時間攪拌した。エタノールを減圧下で留去し、得られた濃縮物を1N水酸化ナトリウム水溶液(600 ml)に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去し、N-(2,2-ジエトキシエチル)-3-ピリジンカルボキサミジンを含む黄色オイルを55.0 g得た。

(3) エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(3-ピリジル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレートの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 55.0 g)をエタノール(100 ml)溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート(51 ml, 0.25 mol)と反応させ、目的化合物を無色結晶として53.0 g得た。

(4) 1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(3-ピリジル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物(50.2 g, 139 mmol)をピリジン(200 ml)溶液中、ヨウ化リチウム(43.1 g, 322 mmol)と反応させ、目的化合物を茶褐色固体として33.0 g (66%)得た。

(5) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物(32.5 g, 97.5 mmol)を1,4-ジオキサン(250 ml)溶液中、トリエチルアミン(27 ml, 0.19 mol)存在下、ジフェニルホスホリルアジド(26 ml, 0.12 mol)と反応させ、さらにベンジルアルコール(15 ml, 0.14 mol)と反応させ、目的化合物を無色結晶として30.8 g (72%)得た。

(6) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物(29.9 g, 68.2 mmol)をTHF(250 ml)溶液

中、1N塩酸 (180 ml) と処理し、目的化合物を含む褐色固体を25.4 g得た。

(7) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] 酢酸の合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程 (6) の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 25.4 g) を2-メチル-2-プロパノール (430 ml) 及び水 (180 ml) の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン (72 ml, 0.68 mol) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (74.5 g, 478 mmol) 存在下、亜塩素酸ナトリウム (85% 含有, 53.0 g, 498 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として17.4 g得た。

mp 189-190°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.3 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.57 (s, 2H)

IR (KBr) 3380, 1720, 1660, 1600, 1510 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例18

[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) 4-シアノピリジン (23.9 g, 0.230 mol) のメタノール (200 ml) 溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5.0 M, 5.0 ml, 25 mmol) を加えた後、室温で7 時間攪拌した。酢酸 (1.5 ml, 26 mmol) を加え反応を中止した後、氷冷下、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (38 ml, 0.26 mol) を加え、室温で14時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去し、得られた濃縮物を0.5N水酸化ナトリウム水溶液 (500 ml) に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去し、N-(2,2-ジエトキシエチル)-4-ピリジンカルボキサミジンを含む無色固体を80.6 g得た。

(2) エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレート の合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程

(1) の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 80.6 g) をエタノール (100 ml) 溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート (52 ml, 0.26 mol) と反応させ、目的化合物を無色結晶として 54.9 g 得た。

(3) 1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物 (56.7 g, 179 mmol) をピリジン (220 ml) 溶液中、ヨウ化リチウム (57.5 g, 430 mmol) と反応させ、目的化合物を淡赤褐色結晶として 32.1 g (54%) 得た。

(4) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物 (30.8 g, 92.4 mmol) を1,4-ジオキサン (230 ml) 中、トリエチルアミン (26 ml, 0.19 mol) 存在下、ジフェニルホスホリルアジド (24 ml, 0.11 mol) と反応させ、さらにベンジルアルコール (14 ml, 0.14 mol) と反応させ、目的化合物を無色結晶として 28.4 g (70%) 得た。

(5) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] アセトアルデヒドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物 (27.7 g, 63.2 mmol) を THF (250 ml) 溶液中、1N塩酸 (180 ml) と処理し、目的化合物を含む無色固体を 24.7 g 得た。

(6) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 24.7 g) を2-メチル-2-プロパノール (400 ml) 及び水 (170 ml) の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン (67 ml, 0.63 mol) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (69.0 g, 442 mmol) 存在下、亜塩素酸ナトリウム (85% 含有, 49.1 g, 461 mmol) と処理し、表題化合物を黄色結晶として 21.7 g 得た。

mp 216-219°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.3 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, J =

6.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H),

4.55 (s, 2H)

IR (KBr) 3370, 3260, 1725, 1665, 1595, 1525  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例19

[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(2-チエニル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] 酢酸の合成

(1) エチル2-チオフェンカルボキシイミデートヒドロクロリドの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、2-チオフェンカルボニトリル (25.2 g, 0.231 mol) をエタノール (250 ml) 溶液中、塩化水素と処理し、目的化合物を無色結晶として16.3 g (37 %) 得た。

(2) N-(2,2- ジエトキシエチル)-2-チオフェンカルボキサミジンの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物 (16.1 g, 84.0 mmol) をエタノール (65 ml) 溶液中、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (13.5 ml, 92.8 mmol) と反応させ、目的化合物を含む無色透明オイルを30.4 g得た。

(3) エチル1-(2,2- ジエトキシエチル)-2-(2- チエニル) ピリミジン-6(1H)-オン-5- カルボキシレートの合成は参考例2 と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物, 30.4 g) をエタノール (40 ml) 溶液中、ジエチルエトキシメチレンマロネート (19 ml, 94 mmol) と反応させ、目的化合物を淡黄色固体として18.1 g得た。

(4) 1-(2,2- ジエトキシエチル)-2-(2- チエニル) ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸の合成は参考例3 と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物 (17.7 g, 48.3 mmol) をピリジン (65 ml) 溶液中、ヨウ化リチウム (15.5 g, 116 mmol) と反応させ、目的化合物を淡褐色結晶として12.2 g (75 %) 得た。

(5) [5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(2-チエニル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] アセトアルデヒドジエチルアセタールの合成は参考例

2と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物(11.7 g, 34.6 mmol)を1,4-ジオキサン(100 ml)溶液中、トリエチルアミン(9.5 ml, 68 mmol)存在下、ジフェニルホスホリルアジド(8.5 ml, 38 mmol)と反応させ、さらにベンジルアルコール(4.5 ml, 43 mmol)と反応させ、目的化合物とベンジルアルコールの混合物を淡黄色オイルとして13.9 g (83 %) 得た。

(6) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(2-チエニル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドの合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(5)の目的化合物(ベンジルアルコールとの混合物, 13.7 g, 28.3 mmol)をTHF(100 ml)溶液中、1N塩酸(75 ml)と処理し、目的化合物を含む混合物を淡黄色オイルとして11.8 g得た。

(7) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(2-チエニル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸の合成は参考例2と同様の方法で行った。即ち、工程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物, 11.8 g)を2-メチル-2-プロパノール(175 ml)及び水(75 ml)の混合溶媒中、2-メチル-2-ブテン(30 ml, 0.28 mol)及びリン酸二水素ナトリウム二水和物(32.2 g, 206 mmol)存在下、亜塩素酸ナトリウム(80%含有, 22.4 g, 198 mmol)と処理し、表題化合物を淡黄色結晶として10.4 g得た。

mp 151-152°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.44 (brs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.86 (s, 2H)

IR (KBr) 3600-2200, 1730, 1650, 1600, 1530, 1500 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例1

2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成



(1) (5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル) 酢酸 (参考例2の表題化合物, 8.57 g, 22.6 mmol) 及び 3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール (参考例1の表題化合物, 5.91 g, 27.0 mmol) の DMF (75 ml) 溶液に WSCI の塩酸塩 (5.20 g, 27.2 mmol) 及び HOBT (6.10 g, 45.1 mmol) を加え、室温下16時間攪拌した。反応液を 0.5 N 塩酸 (500 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (83:17 クロロホルム-酢酸エチル) により分離精製し、2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) アセタミドを無色結晶として 11.4 g (87%) 得た。

mp 198-202°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08-7.54 (m, 15H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.41 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.1, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3430, 3370, 3260, 3080, 1705, 1660, 1600, 1520 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (2.00 g, 3.44 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO) (15 ml) 及びトルエン (15 ml) 溶液に、WSCI の塩酸塩 (6.60 g, 34.4 mmol) 及びジクロロ酢酸 (1.1 ml, 13 mmol) を加え、室温下2.5 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸 (150 ml) に加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (83:17 クロロホルム-酢酸エチル) により分離精製し、表題化合物を無色結晶として 1.29 g (65%) 得た。そのものをクロロホルム-ヘキサン (1:1) から再結晶し、無色

結晶を858 mg得た。

mp 186-188°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> +D<sub>2</sub>O) δ 8.40 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 7 H), 7.10-7.22 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.21-4.43 (m, 3H), 3.12 (dd, J = 14.1, 2.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.1, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 1725, 1650, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 579 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 2

2-(5- アミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例1 の表題化合物 (734 mg, 1.27 mmol) のエタノール (20 ml) 及びTHF (20 ml) 混合溶液に1 N 塩酸 (0.2 ml) を加えた後、窒素雰囲気下10% パラジウム炭素 (270 mg) を加え、水素雰囲気下室温で6 時間攪拌した。パラジウム炭素をろ過で除きエタノールで洗浄した。ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(91:9 クロロホルム- メタノール) により分離精製し、表題化合物を淡黄色結晶として466 mg (83%)得た。そのものをクロロホルム- ヘキサン (3:1)から再結晶し、無色結晶を343 mg得た。

mp 208-211°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> +D<sub>2</sub>O) δ 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09-7.35 (m, 10H), 4.18-4.36 (m, 3H), 3.12 (dd, J = 14.1, 2.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 14.1, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3420, 3260, 3050, 1645, 1610, 1540, 1515 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 445 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 3

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロ

ビル) アセタミドの合成

(1) 2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸 (参考例3の表題化合物, ベンジルアルコールとの混合物, 1.90 g, 4.48 mmol)をDMF (15 ml) 中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール (参考例1の表題化合物, 1.00 g, 4.56 mmol)、WSClの塩酸塩 (1.03 g, 5.37 mmol)及びHOBt (1.21 g, 8.95 mmol)と処理し、目的化合物を無色結晶として2.49 g (93%)得た。

mp 242-245°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 5H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3410, 3250, 1705, 1660, 1600, 1525 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (2.08 g, 3.48 mmol)をDMSO (15 ml)及びトルエン (15 ml)の混合溶液中でWSClの塩酸塩 (6.67 g, 34.8 mmol)及びジクロロ酢酸 (1.1 ml, 13 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として1.26 g (61%)得た。

mp 103-107°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 8.39 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 7H), 7.08-7.21 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 4.20-4.45 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 14.1, 2.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS (Cl. positive) m/z 597 (NH<sup>+</sup>)

## 実施例 4

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例2と同様の方法で合成した。即ち、実施例3の表題化合物(705 mg, 1.18 mmol)のエタノール(20 ml)、THF(20 ml)及び1 N 塩酸(0.2 ml)混合溶媒中、10% パラジウム炭素(250 mg)存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を淡黄色結晶として217 mg (40%)得た。

mp 133-135°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 7.30 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 5H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 14.1, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.1, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3420, 3270, 1645, 1615, 1545, 1500 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 463 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 5

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(p-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(p-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(p-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例4の表題化合物, 3.00 g, 7.63 mmol)をDMF(25 ml)中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール(参考例1の表題化合物, 1.76 g, 8.03 mmol)、WSClの塩酸塩(1.76 g, 9.18 mmol)及びHOBT(2.06 g, 15.2 mmol)と処理し、目的化合物を無色結晶として4.23 g (93%)得た。

mp 232-234°C

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 5H), 7.11 (dd,  $J = 7.7, 2.2$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.43 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.93 (dd,  $J = 14.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 14.2, 10.4$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)

IR (KBr) 3370, 3260, 1705, 1660, 1600, 1525, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (3.00 g, 5.05 mmol) を  $\text{DMSO}$  (25 ml) 及びトルエン (25 ml) 混合溶液中で  $\text{WSCl}$  の塩酸塩 (9.67 g, 50.4 mmol) 及びジクロロ酢酸 (1.6 ml, 19 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として 2.34 g (78%) 得た。

mp 173-175°C

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 9H), 5.18 (s, 2H), 4.40 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 3.13 (dd,  $J = 14.2, 2.2$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.2, 11.4$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)

IR (KBr) 3300, 1725, 1655, 1605, 1520, 1500  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  593 ( $\text{NH}^+$ )

#### 実施例 6

2-[5-アミノ-6-オキソ-2-(*p*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-*N*-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例5の表題化合物 (500 mg, 0.844 mmol) のメタノール (20 ml) 及びギ酸 (1.0 ml) 混合溶液に窒素雰囲気下 10% パラジウム炭素 (199 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。パラジウム炭素をろ過で除きエタノールで洗浄した。ろ液の濃縮液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (95:5 クロロホルム-メタノール) により分離精製

し、表題化合物を無色結晶として235 mg (61%)得た。そのものをクロロホルムから再結晶し、無色結晶を152 mg得た。

mp 200-203°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> +D<sub>2</sub>O) δ 7.31 (s, 1H), 7.09-7.22 (m, 9H), 4.36 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 14.2, 11.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)

IR (KBr) 3410, 3290, 1640, 1620, 1550 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 459 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 7

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例5の表題化合物, 3.00 g, 7.63 mmol)をDMF (25 ml)中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール(参考例1の表題化合物, 1.76 g, 8.03 mmol)、WSClの塩酸塩(1.76 g, 9.18 mmol)及びHOBT (2.06 g, 15.2 mmol)と処理し、目的化合物を無色結晶として4.54 g (100%)得た。

mp 235-237°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)

IR (KBr) 3450, 3360, 3280, 3090, 2950, 1705, 1660, 1600, 1555, 1520  $\text{cm}^{-1}$

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (3.00 g, 5.05 mmol) を DMSO (25 ml) 及びトルエン (25 ml) 混合溶液中で WSCI の塩酸塩 (9.67 g, 50.4 mmol) 及びジクロロ酢酸 (1.6 ml, 19 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として 2.24 g (75%) 得た。

mp 128-132°C

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 6H), 7.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 11.2, 2.2$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.2, 2.2$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.2, 11.2$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)

IR (KBr) 3300, 2960, 1690, 1660, 1615, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  593 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 8

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例2 と同様の方法で合成した。即ち、実施例7 の表題化合物 (1.28 g, 2.16 mmol) のエタノール (20 ml)、THF (20 ml) 及び 1 N 塩酸 (0.4 ml) 混合溶液中、10% パラジウム炭素 (460 mg) 存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を淡黄色結晶として 330 mg (33%) 得た。

mp 177-181°C

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.34 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.10-7.21 (m, 6H), 7.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 11.3, 2.3$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 14.1, 2.3$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 14.1, 11.3$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

IR (KBr) 3410, 3360, 1650, 1615, 1540, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl<sup>-</sup> positive) m/z 459 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 9

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2-オキソ-3-[N-(ベンジル)カルバモイル]プロピル]アセタミドの合成

(1) 2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2(R)-ヒドロキシ-3-[N-(ベンジル)カルバモイル]プロピル]アセタミドの合成は実施例 1 と同様の方法で行った。即ち、[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例 3 の表題化合物、ベンジルアルコールとの混合物、380 mg, 0.897 mmol) をジクロロメタン(30 ml) 溶液中、N-[4(S)-アミノ-2,2-ジフルオロ-3(R)-ヒドロキシ-5-フェニルペンタノイル]ベンジルアミン(参考例 6 の表題化合物: 300 mg, 0.897 mmol)、HOBT (242 mg, 1.79mmol) 及びWSCl の塩酸塩 (206 mg, 1.08 mmol) と処理し、目的化合物を無色結晶として 590 mg (92 %) 得た。

mp 223-224°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55-7.17 (m, 19H), 6.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.50-3.80 (m, 6H), 2.82-2.49 (m, 2H)

IR (KBr) 3400, 3280, 1720, 1650, 1605, 1525, 1500 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物(390 mg, 0.550 mmol)をDMSO(3 ml)及びトルエン(3 ml)の混合溶液中でWSClの塩酸塩(1.09 g, 5.69 mmol)及びジクロロ酢酸(0.176 ml, 2.13 mmol)と処理し、表題化合物を無色固体として262 mg (67%)得た。

mp 185-186°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 8.43 (s, 1H), 7.47-7.12 (m, 19 H), 5.18 (s, 2H), 4.52-4.24 (m, 6H), 3.14 (dd, J = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.3, 9.7 Hz, 1H)



IR (KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl<sup>-</sup> positive) m/z 712 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 10

2-[5- アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2-オキソ-3-[N-(ベンジル)カルバモイル]プロピル]アセタミドの合成

実施例9の表題化合物 (150 mg, 0.210 mmol) のTHF (5 ml) 及びメタノール (3 ml) の混合溶液に、窒素雰囲気下10%パラジウム炭素 (60 mg) 及びギ酸 (0.3 ml) を加え、48時間攪拌した。触媒をろ過で除きTHFで洗浄した。ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (90:10クロロホルム-メタノール)、さらに調製的TLC (90:10クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を淡黄色固体として20.0 mg (16%) 得た。

mp 90-91°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.38-6.96 (m, 14H), 5.24 (m, 1H), 4.57-4.22 (m, 4H), 3.50-3.23 (m, 1H), 3.00-2.77 (m, 1H), 1.59 (brs, 2H)

IR (KBr) 3300, 3050, 2920, 1750, 1650, 1605, 1540, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl<sup>-</sup> positive) m/z 578 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 11

2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)酢酸 (参考例7の表題化合物, 380 mg, 0.968 mmol) をDMF (10 ml) 中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール (参考例1の表題化合物,

249 mg, 1.14 mmol)、WSClの塩酸塩 (277 mg, 1.45 mmol)及びHOBT (158 mg, 1.17 mmol)と処理し、目的化合物を微黄色固体として428 mg (74%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.08 (m, 15H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56, 4.39 (AB-q, J = 15.7 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 14.0, 10.3 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1650, 1590, 1510 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (407 mg, 0.686 mmol) をDMSO (5.2 ml) 及びトルエン (10 ml)混合溶液中でWSClの塩酸塩 (1.31 g, 6.83 mmol)及びジクロロ酢酸 (0.23 ml, 2.8 mmol) と処理し、表題化合物を無色固体として118 mg (29%)得た。  
mp 127-130°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.08 (m, 15H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59, 4.38 (AB-q, J = 15.7 Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.11 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.7, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1655, 1595, 1510 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 592 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例 12

2-(3- アミノ-5- ベンジル-2- オキソ-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例2 と同様の方法で合成した。即ち、実施例11の表題化合物(78.6 mg, 0.133mmol)の1,4-ジオキサン (2 ml) 及び1 N 塩酸 (0.4 ml) 混合溶液中、10% パラジウム炭素 (22.9 mg)存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を淡黄色固体として39.0 mg (64%) 得た。

mp 77-81°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 7.35-7.07 (m, 12H), 4.52, 4.27 (AB-q,

J = 15.4 Hz, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.11 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.8, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3250, 1650, 1580, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive) m/z 458 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 13

2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-フェニルピリド-2-オン (参考例9の表題化合物, 3.20 g, 10.0 mmol)のDMF (90 ml)懸濁液に水素化ナトリウム (60%油性, 462 mg, 11.6 mmol)を加え、室温下20分間攪拌した。そこにN-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]-2-ヨードアセタミド (参考例8の表題化合物, 5.77 g, 11.5 mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液に2 N 塩酸 (100 ml)を加えた後、その混合液を2 N 塩酸 (200 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (99:1ジクロロメタン-酢酸エチル)により分離精製し、2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]アセタミドを無色のアモルファスとして2.49 g (36%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.38 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 14.9, 2.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 14.9, 11.2 Hz, 1H), 0.90

(s, 9H), 0.07 (s, 6H)

IR (KBr) 3400, 2920, 1720, 1670, 1640, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(2) 工程(1)の目的化合物(2.00 g, 2.88 mmol)のTHF(15 ml)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液(1.0M, 3.5 ml, 3.5 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を水(100 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(98:2クロロホルム-メタノール)により分離精製し、2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-[1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]アセタミドを無色固体として1.30 g (78%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.43 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.29 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.11 (dd,  $J = 7.3, 1.8$  Hz, 2H), 6.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.38 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.90 (dd,  $J = 14.2, 2.9$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 14.2, 10.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3270, 1720, 1660, 1640, 1590, 1555, 1515  $\text{cm}^{-1}$

(3) 上記ヒドロキシ化合物(1.20 g, 2.07 mmol)をDMSO(10 ml)及びトルエン(10 ml)混合溶液中でWSClの塩酸塩(3.97 g, 20.7 mmol)及びジクロロ酢酸(0.65 ml, 7.9 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として290 mg (24%)得た。

mp 178-181°C

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 7H), 7.13-7.23 (m, 7H), 6.19 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (dd,  $J = 11.5, 2.3$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.1, 2.3$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.1, 11.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3270, 1720, 1665, 1640, 1600, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl. positive) m/z 578 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 14

2-(3- アミノ-2- オキソ-6- フェニル-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例2 と同様の方法で合成した。即ち、実施例13の表題化合物(79.5 mg, 0.138mmol)をエタノール (5 ml) 溶液中、10% パラジウム炭素 (20 mg)存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を淡褐色結晶として40 mg (65%) 得た。

mp 197-200°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> +D<sub>2</sub>O +TFA-d<sub>4</sub>) δ 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17-7.27 (m, 7H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (AB-q, J = 16.7 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 13.9, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.9, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1655, 1625, 1585, 1510 cm<sup>-1</sup>

MS (Cl. positive) m/z 444 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 15

2-(3- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2- オキソ-5- フェニル-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

(1) 2-(3- ベンジルオキシカルボニルアミノ-5- ヨード-2- オキソ-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル)-N-[1- ベンジル-2-(tert- ブチルジメチルシリル) オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル] アセタミドの合成は実施例13と同様の方法で行った。即ち、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5- ヨードピリド-2- オン (参考例7 の中間化合物, 7.40 g, 20.0 mmol)をDMF (170 ml)中、水素化ナトリウム (60% 油性, 924 mg, 23.1 mmol)と処理し、さらにN-[1- ベンジル-2-(tert- ブチルジメチルシリル) オキシ-3,3,3- トリフルオロプロピル]-2-ヨードアセタミド (参考例8 の表題化合物, 11.0 g, 21.9 mmol)と処理し、目的化合物を淡褐色のアモルファスとして13.2 g (88%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (AB-q,  $J = 15.8$  Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.5, 2.1$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 14.5, 11.2$  Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

IR (KBr) 3350, 2920, 1720, 1665, 1630, 1585, 1505  $\text{cm}^{-1}$

(2) 工程(1)の目的化合物 (5.22 g, 7.02 mmol)、THF (15 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.62 g, 1.40 mmol)、フェニルホウ酸 (1.71 g, 14.0 mmol)のエタノール (40 ml)溶液及び炭酸ナトリウム水溶液 (2M, 40 ml)の混合液を90°Cで4時間攪拌した。反応液を水 (100 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75:25 ヘキサン-酢酸エチル)により分離精製し、2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-5-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]アセタミドを淡褐色のアモルファスとして4.62 g (95%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 6H), 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.69 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.98 (dd,  $J = 14.5, 2.3$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 14.5, 11.2$  Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

IR (KBr) 3400, 2900, 1720, 1640, 1585, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(3) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-5-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例13と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の

目的化合物 (4.18 g, 6.02 mmol) を THF (30 ml) 中、テトラブチルアンモニウムフルオリド (7.3 mmol) と処理し、目的化合物を淡褐色固体として 3.37 g (97%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 6H), 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 6.70 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.68 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 13.9, 2.6$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 13.9, 10.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 3280, 3050, 2910, 1720, 1650, 1590, 1560, 1515  $\text{cm}^{-1}$

(4) 上記ヒドロキシ化合物 (2.65 g, 4.57 mmol) を DMSO (25 ml) 及びトルエン (25 ml) 混合溶液中で WSCI の塩酸塩 (4.38 g, 22.8 mmol) 及びジクロロ酢酸 (0.19 ml, 2.3 mmol) と処理し、表題化合物を淡褐色結晶として 2.08 g (79%) 得た。

mp 147-151°C

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.34-7.50 (m, 10H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.72 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 11.6, 2.6$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.6, 2.6$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.6, 11.6$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3440, 3370, 3300, 1725, 1660, 1650, 1605, 1550, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  578 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 16

2-(3-アミノ-2-オキソ-5-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例2と同様の方法で合成した。即ち、実施例15の表題化合物 (878 mg, 1.52 mmol) をエタノール (25 ml) 及び 1 N 塩酸 (0.2 ml) 混合溶媒中、10% パラジウム炭素 (323 mg) 存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を無色結晶と

して451 mg (67%)得た。

mp 211-213°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> +D<sub>2</sub>O) δ 7.38-7.47 (m, 4H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.09 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.6, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.6, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1665, 1635, 1580, 1535 cm<sup>-1</sup>

MS (Cl<sup>-</sup> positive) m/z 444 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 17

2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]アセタミドの合成は実施例13と同様の方法で行った。即ち、3-ベンジルオキシカルボニルアミノピリド-2-オン(参考例7の中間化合物: 2.00 g, 8.19 mmol)をDMF (75 ml)中、水素化ナトリウム (60% 油性, 365 mg, 9.13 mmol)と処理し、さらにN-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]-2-ヨードアセタミド(参考例8の表題化合物, 4.50 g, 8.97 mmol)と処理し、目的化合物を無色のアモルファスとして4.84 g (96%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.54 (AB-q, J = 15.7 Hz, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 14.5, 2.3 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 14.5, 11.3 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H).



0.22 (s, 3H). 0.12 (s, 3H)

IR (KBr) 3370, 2920, 2850, 1720, 1670, 1645, 1590, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(2) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例13と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(4.46 g, 7.22 mmol)をTHF (35 ml)中、テトラブチルアンモニウムフルオリド(8.7 mmol)と処理し、目的化合物を無色固体として3.55 g (98%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.81 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.21 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.56 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.96 (dd,  $J = 14.1, 2.8$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 14.1, 10.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 3280, 1720, 1665, 1645, 1595, 1555, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(3) 上記ヒドロキシ化合物(1.53 g, 3.04 mmol)をDMSO (15 ml)及びトルエン (15 ml)混合溶液中でWSClの塩酸塩(3.50 g, 18.3 mmol)及びジクロロ酢酸(0.15 ml, 1.8 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として1.21 g (79%)得た。

mp 113-117°C

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.80 (dd,  $J = 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.34 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 4H), 7.16 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.59 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 11.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 13.7, 2.5$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.7, 11.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3290, 1720, 1660, 1645, 1600, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl, positive)  $m/z$  502 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 18

2-(3- アミノ-2- オキソ-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例2 と同様の方法で合成した。即ち、実施例17の表題化合物 (620 mg, 1.24 mmol)のエタノール (25 ml)及び1 N塩酸 (0.2 ml) 混合溶媒中、10% パラジウム炭素 (386 mg) 存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を無色結晶として181 mg (40%)得た。

mp 106-112°C

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> +D<sub>2</sub>O) δ 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 6.52 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.7, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1655, 1630, 1565 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 368 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例19

2-(5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

(1) 2-(5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2- ヒドロキシプロピル) アセタミドの合成は実施例1 と同様の方法で行った。即ち、(5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジニル) 酢酸 (参考例10の表題化合物, 1.20 g, 3.96 mmol)をDMP (15 ml) 溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4- フェニル-2- プタノール (参考例1 の表題化合物, 911 mg, 4.16 mmol)、WSClの塩酸塩 (912 mg, 4.76 mmol)及びHOBT (1.07 g, 7.92 mmol)と処理し、目的化合物を無色結晶として1.85 g (93%)得た。

mp 200-203°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 14.1, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1660, 1610, 1520 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (1.30 g, 2.58 mmol) を DMSO (12 ml) 及びトルエン (12 ml) の混合溶液中、WSCI の塩酸塩 (2.46 g, 12.8 mmol) 及びジクロロ酢酸 (0.43 ml, 5.2 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として 722 mg (56%) 得た。

mp 132-134°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.28 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.8, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 1655, 1615, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 503 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例20

2-(5- アミノ-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例6 と同様の方法で合成した。即ち、実施例19の表題化合物 (385 mg, 0.766 mmol) をメタノール (6 ml) 溶液中、ギ酸 (0.3 ml) 及び10% パラジウム炭素 (165 mg) と処理し、表題化合物を無色結晶として 100 mg (35%) 得た。

mp 129-131°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.28 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.18-7.

14 (m, 2H), 4.53 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 11.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 13.7, 2.4$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.7, 11.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3430, 3270, 3060, 1680, 1650, 1610, 1550  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl, positive)  $m/z$  369 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例21

2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル)酢酸(参考例11の表題化合物, 3.00 g, 9.45 mmol)をDMF (30 ml)溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール(参考例1の表題化合物, 2.17 g, 9.90 mmol)、WSClの塩酸塩(2.17 g, 11.3 mmol)及びHOBT(2.56 g, 18.9 mmol)と処理し、目的化合物を無色固体として4.44 g (91%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.72 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.73 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.04 (dd,  $J = 13.8, 2.7$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 13.8, 11.2$  Hz, 1H), 1.99 (s, 3H)

IR (KBr) 3380, 3280, 1725, 1665, 1615, 1515  $\text{cm}^{-1}$

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (3.00 g, 5.79 mmol)をDMSO (25 ml)及びトルエン (25 ml)の混合溶液中、WSClの塩酸塩 (5.55 g, 28.9 mmol)及びジクロロ酢酸 (1.0 ml, 12 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として2.45 g (82%)得た。

mp 115-118°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.14 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.79 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.5, 12.1 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H)

IR (KBr) 3300, 1690, 1645, 1610, 1525 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 517 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例22

2-(5- アミノ-2- メチル-6- オキソ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例6 と同様の方法で合成した。即ち、実施例21の表題化合物 (1.42 g, 2.75 mmol)をメタノール (20 ml)溶液中、ギ酸 (1.0 ml) 及び10% パラジウム炭素 (583 mg)と処理し、表題化合物を無色結晶として435 mg (41%)得た。

mp 117-120°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.27-7.21 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.77 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 13.6, 2.7 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.6, 12.1 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H)

IR (KBr) 3420, 3270, 1685, 1635, 1615, 1540 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 383 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例23

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(o-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

(1) 2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(o-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- ヒドロキシプロピル) アセタミドの合成は実施例1 と同様の方法で行った。即ち、[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(o-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジ

ニル] 酢酸 (参考例12の表題化合物, 1.20 g, 3.05 mmol)をDMF (15 ml) 溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール (参考例1の表題化合物, 709 mg, 3.23 mmol)、WSClの塩酸塩 (701 mg, 3.66 mmol)及びHOBT (824 mg, 6.10 mmol)と処理し、目的化合物を無色結晶として1.66 g (92%)得た。

mp 217-221°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (s, 0.5H), 8.86 (s, 0.5H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 7.46-7.10 (m, 12 H), 7.01 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.46 (d, J = 16.4 Hz, 0.5H), 4.26 (d, J = 16.2 Hz, 0.5H), 4.15 (d, J = 16.2 Hz, 0.5H), 3.96 (m, 1.5H), 3.85 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.12 (s, 1.5H), 2.02 (s, 1.5H)  
IR (KBr) 3370, 3270, 1700, 1660, 1605, 1515 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (1.30 g, 2.19 mmol)をDMSO (10 ml)及びトルエン (10 ml)の混合溶液中、WSClの塩酸塩 (2.09 g, 10.9 mmol)及びジクロロ酢酸 (0.36 ml, 4.4 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として1.30 g (100%)得た。

mp 127-129°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.40 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 5 H), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.00 (m, 7H), 5.19 (s, 2H), 4.43 (d, J = 16.5 Hz, 0.5H), 4.33 (d, J = 16.0 Hz, 0.5H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.07 (s, 1.5H), 1.95 (s, 1.5H)  
IR (KBr) 3380, 3250, 3040, 1725, 1680, 1640, 1605, 1510 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 593 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例24

2-[5-アミノ-6-オキソ-2-(o-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例6と同様の方法で合成した。即ち、実施例23の表題化合物 (742 mg, 1.25 mmol)をメタノール (8 ml) 溶液中、ギ酸 (0.4 ml) 及び10% パラジウム炭素 (271 mg)と処理し、表題化合物を無色のアモルファスとして410 mg (72%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.40-6.95 (m, 10H), 4.40 (d, J = 16.5 Hz, 0.5H), 4.32 (d, J = 16.2 Hz, 0.5H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.04 (s, 1.5H), 1.95 (s, 1.5H)

IR (KBr) 3400, 1655, 1605 cm<sup>-1</sup>

MS (Cl, positive) m/z 459 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例25

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例13の表題化合物, 2.50 g, 6.04 mmol)をDMF (20 ml)溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール(参考例1の表題化合物, 1.39 g, 6.34 mmol)、WSClの塩酸塩(1.39 g, 7.25 mmol)及びHOBT(1.63 g, 1.21 mmol)と処理し、目的化合物を無色結晶として3.72 g (100%)得た。

mp 257-262°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 8H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.71 (brs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.1, 10.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3420, 3260, 1705, 1660, 1600, 1520 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物(2.71 g, 4.41 mmol)をDMSO (25 ml)及びトルエン (25 ml)の混合溶液中、WSClの塩酸塩(4.23 g, 22.1 mmol)及びジクロロ酢酸(

0.75 ml, 9.1 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として2.53 g (94%)得た。

mp 199-201°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.39 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 7H), 7.20-7.12 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 14.1, 2.4 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 613, 615 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例26

2-[5- アミノ-2-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例25の表題化合物 (561 mg, 0.915 mmol) とアニソール (0.32 ml, 2.9 mmol) のジクロロメタン (12 ml) 溶液に氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.50 ml, 5.7 mmol) を加えた後、0 °C ~ 室温で1 時間攪拌した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (12 ml) を加え、30分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮し結晶を得た。その結晶を酢酸エチルで洗った後、真空下で乾燥し、表題化合物を無色結晶として372 mg (85 %) 得た。

mp 197-200°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 5H), 4.38 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.0, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3250, 1640, 1615, 1545 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 479, 481 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例27

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-



ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキシプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例14の表題化合物, 5.00 g, 12.2 mmol)をDMF (40 ml)溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール(参考例1の表題化合物, 2.94 g, 13.4 mmol)、WSClの塩酸塩(2.81 g, 14.7 mmol)及びHOBT (3.29 g, 24.3 mmol)と処理し、目的化合物を無色結晶として7.23 g (97%)得た。

mp 217-221°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 14.4, 2.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.4, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 3270, 3060, 2930, 1700, 1655, 1605, 1525 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (4.00 g, 6.55 mmol)をDMSO (30 ml)及びトルエン (30 ml)の混合溶液中、WSClの塩酸塩 (6.12 g, 31.9 mmol)及びジクロロ酢酸 (1.05 ml, 12.7 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として3.27 g (82%)得た。

mp 172-174°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.38 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 5H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (d, J = 14.2 Hz,

1H). 2.62 (dd,  $J = 14.2, 11.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1725, 1650, 1605  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  609 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例28

2-[5- アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-  
N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例26と同様の方法で合成した。即ち、実施例27の表題化合物 (497 mg, 0.817 mmol) をジクロロメタン (10 ml) 溶液中、アニソール (0.28 ml, 2.6 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.43 ml, 4.9 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として377 mg (97 %) 得た。

mp 137-140°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ +D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.30 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 7H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.37 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 14.2, 2.2$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 14.2, 11.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3260, 3050, 1635, 1605, 1540  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  475 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例29

2-[5- アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例28の表題化合物 (375 mg, 0.790 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M, 16 ml, 16 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。メタノール (3 ml) を加え、10分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (91:9 クロロホルム-メタノール) 及び逆相カラムクロマトグラフィー (67:33 水-アセトニトリル) により分

離精製し、表題化合物を淡褐色固体として168 mg (46%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.31 (s, 1H), 7.25-7.12 (m, 5H), 7.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.38 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 11.3, 2.1$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.8, 2.1$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 13.8, 11.3$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1650, 1605, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  461 ( $\text{MH}^+$ )

### 実施例30

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例15の表題化合物, 14.2 g, 33.5 mmol)をDMF (120 ml)溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール(参考例1の表題化合物, 8.08 g, 36.9 mmol)、WSClの塩酸塩(7.71 g, 40.2 mmol)及びHOBt (9.05 g, 67.0 mmol)と処理し、目的化合物を無色結晶として19.4 g (93 %)得た。

mp 238-242°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.71 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.48 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J = 14.1, 2.7$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 14.1,$

10.9 Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 3270, 1720, 1660, 1590, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (9.85 g, 15.7 mmol) を DMSO (75 ml) 及びトルエン (75 ml) の混合溶液中、WSCl の塩酸塩 (12.9 g, 67.3 mmol) 及びジクロロ酢酸 (2.6 ml, 32 mmol) と処理し、表題化合物を淡黄色結晶として 8.94 g (91 %) 得た。  
mp 117-121°C

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 5 H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.10 (dd,  $J = 14.1, 2.3$  Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J = 14.1, 11.7$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3290, 3050, 1725, 1640, 1595, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  624 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例31

2-[5- アミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-  
N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例26と同様の方法で行った。即ち、実施例30の表題化合物 (587 mg, 0.941 mmol) をジクロロメタン (10 ml) 溶液中、アニソール (0.33 ml, 3.0 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.55 ml, 6.2 mmol) と処理し、表題化合物を淡褐色結晶として 287 mg (62 %) 得た。

mp 130-134°C

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.08 (m, 5H), 4.45 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.10 (dd,  $J = 14.1, 2.5$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 14.1, 11.7$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3250, 1640, 1615, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  490 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例32

2-[2-(4-アミノフェニル)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例30の表題化合物 (2.00 g, 3.21 mmol) の THF (30 ml) と水 (13 ml) の混合溶液に鉄粉 (2.15 g, 38.5 mmol) と 1 N 塩酸 (1.7 ml) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、不溶物を酢酸エチルでよく洗浄した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この抽出液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:50 ジクロロメタン-酢酸エチル) により分離精製し、表題化合物を無色結晶として 1.59 g (83 %) 得た。

mp 98-101 °C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.48-7.16 (m, 10H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.95-5.55 (br, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.26 (brt, J = 9.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 14.0 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 1645, 1605 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 594 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例33

2-[5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例2 と同様の方法で行った。実施例30の表題化合物 (196 mg, 0.314 mmol) を酢酸 (3 ml) 及び過塩素酸 (70 %, 3 滴) の混合溶液中、10% パラジウム炭素 (100 mg) の存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を淡黄色粉末状結晶として 68 mg (44 %) 得た。

mp >210 °C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.23 (brt, J = 9.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 14.1, 2.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.1, 11.2 Hz, 1H)

IR (KBr) 3275, 1650, 1605, 1505 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 460 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例34

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例32の表題化合物 (235 mg, 0.396 mmol) のメタノール (10 ml) 及びホルマリン (2 ml) の混合溶液に窒素雰囲気下10% パラジウム炭素 (89 mg) を加え、水素置換雰囲気下、室温で1.5 時間攪拌した。パラジウム炭素をろ過で除きメタノールで洗浄した。ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75:25 ジクロロメタン-酢酸エチル) により分離精製し、表題化合物を無色結晶として135 mg (55%) 得た。そのものをクロロホルム-ヘキサン (50:50) から再結晶し、無色結晶を56 mg 得た。

mp 220-222°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.35 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.65 (dd, J = 14.3, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3390, 3280, 1715, 1650, 1605 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 622 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例35

2-[5- アミノ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例26と同様の方法で行った。実施例34の表題化合物 (53 mg, 0.085 mmol) をジクロロメタン (3 ml) 溶液中、アニソール (0.03 ml, 0.3 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.05 ml, 0.6 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として 36 mg (87 %) 得た。

mp 219-223°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.31 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.66 (dd, J = 14.3, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 1635, 1605 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 488 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例36

2-[5-メチルアミノ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例34の表題化合物 (90 mg, 0.148 mmol) のメタノール (4 ml) 及びギ酸 (0.2 ml) の混合溶液に窒素雰囲気下で10% パラジウム炭素 (31 mg) を加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。パラジウム炭素をろ過で除きメタノールで洗浄した。ろ液の濃縮液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (97:3 クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を淡黄色結晶として 46 mg (62 %) 得た。そのものをクロロホルム-ヘキサン (50:50) から再結晶し、淡黄色結晶を 23mg 得た。

## 実施例35

2-[5- アミノ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例26と同様の方法で行った。実施例34の表題化合物 (53 mg, 0.085 mmol) をジクロロメタン (3 ml) 溶液中、アニソール (0.03 ml, 0.3 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.05 ml, 0.6 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として36 mg (87 %) 得た。

mp 219-223°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.31 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 5H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.41 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.15 (dd,  $J = 14.3, 2.2$  Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.66 (dd,  $J = 14.3, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 1635, 1605  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  488 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例36

2-[5-メチルアミノ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例34の表題化合物 (90 mg, 0.148 mmol) のメタノール (4 ml) 及びギ酸 (0.2 ml) の混合溶液に窒素雰囲気下で10% パラジウム炭素 (31 mg) を加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。パラジウム炭素をろ過で除きメタノールで洗浄した。ろ液の濃縮液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (97:3 クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物を淡黄色結晶として46 mg (62 %) 得た。そのものをクロロホルム-ヘキサン (50:50) から再結晶し、淡黄色結晶を23mg得た。



mp 270-275°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.27-7.17 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 14.3, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 1635, 1605 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 502 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例37

2-[2-(4-アセチルアミノフェニル)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例32の表題化合物 (310 mg, 0.522 mmol) のTHF (8 ml)溶液に炭酸ナトリウム (220 mg, 2.08 mmol)を加えた後、氷冷し、塩化アセチル (0.07 ml, 1 mmol)を加え、0 °Cで1 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸 (40 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml)及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この抽出液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(95:5 クロロホルム- メタノール)により分離精製し、表題化合物を無色結晶として330 mg (99 %) 得た。

mp 235-240°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 7H), 5.19 (s, 2H), 4.44 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.0, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.0, 11.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)

IR (KBr) 3250, 1720, 1650, 1595 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 636 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例38

2-[5-アミノ-2-(4-アセチルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリ

ミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例6と同様の方法で合成した。即ち、実施例37の表題化合物 (107 mg, 0.168 mmol) をメタノール (5 ml) 溶液中、ギ酸 (0.25 ml) 及び10% パラジウム炭素 (38 mg) と処理し、表題化合物を淡黄色固体として39 mg (46%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.14 (m, 7H), 4.38 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 11.5, 2.2$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.9, 2.2$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 13.9, 11.5$  Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)

IR (KBr) 3280, 1650, 1595, 1530, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  502 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例39

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-トリフルオロメタンスルホニルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例32の表題化合物 (300 mg, 0.505 mmol) とトリエチルアミン (0.09 ml, 0.6 mmol) のTHF (10 ml) の溶液に $-78^\circ\text{C}$ で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.10 ml, 0.59 mmol) を加え、 $-78^\circ\text{C}$ で1.5時間撹拌した。反応液に水 (2 ml) を加え、室温で30分間撹拌した後、反応混合液を水 (50 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75:25ジクロロメタン-酢酸エチル) により分離精製し、表題化合物を無色結晶として312 mg (85%) 得た。そのものをクロロホルム-ヘキサン (50:50) から再結晶し、無色結晶を223 mg得た。

mp  $135-138^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 7H), 7.27 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.36 (brs, 2H), 4.2

5 (dd,  $J = 11.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.0, 2.4$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 14.0, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1725, 1650, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  726 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例40

2-[5- アミノ-2-(4-トリフルオロメタンシルホニルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例26と同様の方法で行った。実施例39の表題化合物(100 mg, 0.138 mmol)をジクロロメタン (8 ml) 溶液中、アニソール (0.05 ml, 0.5 mmol)及びトリフルオロメタンシルホン酸 (0.075 ml, 0.85 mmol)と処理し、表題化合物を無色結晶として77 mg (94 %)得た。

mp 188-191°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.26 (dd,  $J = 11.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.9, 2.4$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 13.9, 11.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3250, 3050, 1645, 1615, 1555  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  592 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例41

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-イソプロポキシカルボニルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例37と同様の方法で行った。実施例32の表題化合物(300 mg, 0.505 mmol)をTHF (8 ml)溶液中、炭酸ナトリウム (106 mg, 1.00 mmol)の存在下、クロロ炭酸イソプロピル(0.12 ml, 1.1 mmol)と反応させ、表題化合物を無色結晶として320 mg (93 %) 得た。

mp 219-221°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.38 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 4.95 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.9, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.9, 11.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 6H)

IR (KBr) 3250, 1720, 1690, 1655, 1605, 1500 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 680 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例42

2-[5- アミノ-2-(4-イソプロポキシカルボニルアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例2 と同様の方法で合成した。即ち、実施例41の表題化合物 (88 mg, 0.13 mmol) をメタノール (5 ml) 溶液中、10% パラジウム炭素 (29 mg)の存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を淡黄色結晶として52 mg (73 %)得た。

mp 131-135°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.23-7.12 (m, 7H), 4.94 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.0, 2.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 14.0, 11.3 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 6H)

IR (KBr) 3380, 1690, 1660, 1610, 1510 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 546 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例43

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3,5-ジニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

(1) 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3,5-ジニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジン]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3,5-ジニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジン]酢酸(参考例16の表題化合物, ジエチルエーテルとの混合物, 3.74 g, 7.08 mmol)をDMF (25 ml) 溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール(参考例1の表題化合物, 1.78 g, 8.12 mmol)、WSClの塩酸塩(1.63 g, 8.50 mmol)及びHOBT(1.91 g, 14.1 mmol)と処理し、目的化合物を濃褐色固体として4.06 g (86 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06 (s, 1H), 8.94 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 5H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 14.1, 2.9 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.1, 10.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 3090, 1720, 1665, 1510 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物(3.22 g, 4.80 mmol)をDMSO (20 ml)及びトルエン(20 ml)の混合溶液中、WSClの塩酸塩(4.60 g, 24.0 mmol)及びジクロロ酢酸(0.80 ml, 9.7 mmol)と処理し、表題化合物を淡褐色結晶として2.70 g (84 %) 得た。

mp 154-157°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.48 (brs, 2H), 4.09 (dd, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.7, 11.7 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3070, 1725, 1655, 1540, 1515 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 687 ( $M+H_2O+H^+$ )

#### 実施例44

2-[5-アミノ-2-(3,5-ジニトロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例26と同様の方法で行った。実施例43の表題化合物(405 mg, 0.606 mmol)をジクロロメタン (7 ml) 溶液中、アニソール (0.21 ml, 1.9 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.29 ml, 3.3 mmol) と処理し、表題化合物を黄色結晶として305 mg (94 %) 得た。

mp 206-209°C

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6+D_2O$ )  $\delta$  8.91 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 5H), 4.45 (brs, 2H), 4.10 (dd,  $J = 11.4, 2.6$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 13.7, 2.6$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J = 13.7, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 3070, 1660, 1605, 1540  $cm^{-1}$

MS (CI, positive) m/z 535 ( $MH^+$ )

#### 実施例45

2-[2-(3,5-ジアミノフェニル)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例32と同様の方法で行った。即ち、実施例43の表題化合物(887 mg, 1.33 mmol) のTHF (13 ml) と水 (6 ml) の混合溶液中、鉄粉 (890 mg, 15.9 mmol) と1N塩酸 (0.7 ml) と処理し、表題化合物を淡黄色結晶として788 mg (97 %) 得た。

mp 178-181°C

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6+D_2O$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.36 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.00 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.51 (d,  $J =$

16.0 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 11.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 14.2, 2.4$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 14.2, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3420, 3330, 1680, 1645, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  609 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例46

2-[5- アミノ-2-(3,5-ジアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジ  
ル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合  
成

実施例2と同様の方法で行った。実施例45の表題化合物(150 mg, 0.246 mmol)をメタノール(5 ml)及びTHF(3 ml)の混合溶液中、10%パラジウム炭素(56 mg)の存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を淡褐色結晶として104 mg(89%)得た。

mp 127-130°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.26 (s, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 5.93 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 4.45 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.08 (dd,  $J = 14.0, 2.4$  Hz, 1H), 2.69 (dd,  $J = 14.0, 11.2$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3320, 1650, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  475 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例47

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒ  
ドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)  
アセタミドの合成

(1) 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-  
ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロピル) アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベン  
ジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリ

ミジニル] 酢酸 (参考例17の表題化合物, 2.50 g, 6.57 mmol) を DMF (25 ml) 溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール (参考例1の表題化合物, 1.51 g, 6.89 mmol)、WSClの塩酸塩 (1.51 g, 7.88 mmol) 及び HOBt (1.77 g, 13.1 mmol) と処理し、目的化合物を無色結晶として 3.58 g (94%) 得た。  
mp 205-209°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.88 (sext, J = 7.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 3280, 3050, 1720, 1665, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (2.76 g, 4.75 mmol) を DMSO (20 ml) 及び トルエン (20 ml) の混合溶液中、WSClの塩酸塩 (4.55 g, 23.7 mmol) 及び ジクロロ酢酸 (0.80 ml, 9.7 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として 2.39 g (87%) 得た。  
mp 88-91°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.69 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 6H), 7.20-7.10 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.0, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1655, 1595, 1510 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 580 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例48

2-[5-アミノ-6-オキソ-2-(3-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例2 と同様の方法で合成した。即ち、実施例47の表題化合物 (200 mg, 0.



345 mmol) をメタノール (6 ml) 及びTHF (4 ml)の混合溶液中、10% パラジウム炭素 (144 mg) の存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を無色固体として111 mg (72%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.63 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 5H), 4.35 (AB-q,  $J = 16.9$  Hz, 2H), 4.20 (dd,  $J = 11.3, 2.3$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 14.0, 2.3$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 14.0, 11.3$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3410, 3270, 1690, 1650, 1605, 1535  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  446 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例49

2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

(1) 2-[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- ヒドロキシプロピル) アセタミドの合成は実施例1 と同様の方法で行った。即ち、[5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2-(4-ピリジル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル] 酢酸 (参考例18の表題化合物, 2.66 g, 6.57 mmol)をDMF (25 ml) 溶液中、3-アミノ-1,1,1- トリフルオロ-4- フェニル-2- プタノール (参考例1 の表題化合物, 1.51 g, 6.89 mmol)、WSClの塩酸塩 (1.51 g, 7.88 mmol)及びHOBT (1.77 g, 13.1 mmol) と処理し、目的化合物を淡黄色結晶として3.59 g (94%)得た。

mp 213-217°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.96 (s, 1H), 8.62 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H)

z. 1H). 5.19 (s, 2H), 4.42 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.89 (sext, J = 7.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.2, 10.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3270, 1725, 1660, 1595, 1515  $\text{cm}^{-1}$

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (2.79 g, 4.80 mmol) を DMSO (20 ml) 及びトルエン (20 ml) の混合溶液中、WSCI の塩酸塩 (4.60 g, 24.0 mmol) 及びジクロロ酢酸 (0.80 ml, 9.7 mmol) と処理し、表題化合物を淡黄色結晶として 2.24 g (81%) 得た。  
mp 182-185°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.20-7.12 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.40 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.0, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3290, 3030, 1725, 1660, 1595, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  580 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例50

2-[5-アミノ-6-オキソ-2-(4-ビリジル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例2と同様の方法で行った。実施例49の表題化合物 (250 mg, 0.431 mmol) をメタノール (6 ml) 及び THF (4 ml) の混合溶液中、10% パラジウム炭素 (114 mg) の存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を淡黄色固体として 161 mg (84%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.19-7.13 (m, 5H), 4.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.1, 2.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3420, 3360, 3050, 1650, 1615, 1595, 1540  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl. positive)  $m/z$  446 ( $MH^+$ )

#### 実施例51

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(2-チエニル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(2-チエニル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセタミドの合成は実施例1と同様の方法で行った。即ち、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(2-チエニル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例19の表題化合物, 2.00 g, 4.84 mmol)をDMF (20 ml) 溶液中、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-フェニル-2-ブタノール(参考例1の表題化合物, 1.11 g, 5.06 mmol)、WSClの塩酸塩(1.11 g, 5.79 mmol)及びHOBT (1.31 g, 9.69 mmol)と処理し、目的化合物を淡黄色結晶として2.66 g (94 %) 得た。

mp 228-230°C

$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 5.1, 1.0$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.36-7.19 (m, 6H), 6.98 (dd,  $J = 5.1, 3.8$  Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.72 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.02 (dd,  $J = 14.1, 2.8$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 14.1, 11.0$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3260, 1705, 1660, 1595, 1525  $cm^{-1}$

(2) 上記ヒドロキシ化合物 (1.80 g, 3.07 mmol)をDMSO (15 ml)及びトルエン (15 ml)の混合溶液中、WSClの塩酸塩 (2.94 g, 15.3 mmol)及びジクロロ酢酸 (0.50 ml, 6.1 mmol)と処理し、表題化合物を淡黄色結晶として1.47 g (82 %) 得た。

mp 108-111°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 5 H), 6.97 (dd,  $J = 5.1, 3.8$  Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.73 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J = 11.8, 2.3$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J = 13.8, 2.3$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 13.8, 11.8$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 1720, 1640, 1595, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  585 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例52

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(2-チエニル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例26と同様の方法で行った。即ち、実施例51の表題化合物(760 mg, 1.30 mmol) をジクロロメタン (15 ml) 溶液中、アニソール (0.45 ml, 4.1 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.70 ml, 7.9 mmol) と処理し、表題化合物を淡黄色結晶として415 mg (71 %) 得た。

mp 198-201°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 6H), 6.91 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 1H), 6.64 (brs, 1H), 4.68 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 11.6, 2.4$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 13.9, 2.4$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.9, 11.6$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3250, 1640, 1605, 1530  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  481 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例53

2-[5-[4- (カルボキシ) ベンジルオキシカルボニル] アミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合成

(1) 2-(5- ベンジルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6-ジ

ヒドロ-1-ピリミジル)-N-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]アセタミドの合成は参考例8の中間体であるN-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]-2-クロロアセタミドの合成と同様の方法で行った。即ち、実施例1の工程(1)の目的化合物(3.50 g, 6.03 mmol)をジクロロメタン(60 ml)中、2,6-ルチジン(1.05 ml, 9.04 mmol)及びtert-ブチルジメチルシリルトリフレート(2.92 ml, 12.7 mmol)と処理し、目的化合物を微赤色の粉末として3.94 g(94%)得た。

mp 131.0-139.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52-7.11 (m, 15H), 5.19 (s, 2H), 4.39 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.21-4.00 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

IR (KBr) 3330, 3190, 3050, 3000, 2950, 2920, 2880, 2850, 1730, 1720, 1715, 1695, 1680, 1665, 1650, 1640, 1635, 1605, 1560, 1540, 1535, 1520 cm<sup>-1</sup>

(2) 2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]アセタミドの合成は実施例2と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(3.50 g, 5.04 mmol)のエタノール(50 ml)とTHF(15 ml)の混合溶液中、10%パラジウム炭素(350 mg)存在下、水素雰囲気下で反応させ、目的化合物を淡黄色固体として2.22 g(79%)得た。

mp 142-153°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.12 (m, 11H), 5.11 (s, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 14.8, 2.4 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 14.8, 11.1 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)

IR (KBr) 3420, 3290, 3050, 3020, 2950, 2920, 2890, 2850, 1720, 1700, 168

0. 1675. 1665. 1660. 1640. 1605. 1575. 1540. 1535. 1520. 1505  $\text{cm}^{-1}$

(3) 水素化ナトリウム (60 % in oil, 1.60 g, 40.0 mmol) とアリルアルコール (100 ml) から調製したアルコキシド溶液に氷冷下、4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル (3.32 g, 20.0 mmol) を加えて、室温で6 時間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加えてpH3 にし、減圧下で濃縮した。残渣に酢酸エチル (150 ml) を加え、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:2 ヘキサン- 酢酸エチル) により分離精製し、4-ヒドロキシメチル安息香酸アリルを淡黄色オイルとして3.59 g (93 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.11-5.97 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 2H), 4.76 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H)

IR (neat) 3400, 3080, 2920, 2870, 1930, 1715, 1705, 1700, 1690, 1645, 1635, 1610, 1575, 1505  $\text{cm}^{-1}$

(4) 工程 (2) の目的化合物 (500 mg, 2.07 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (2.30 ml, 0.892 mmol) 及びトリホスゲン (150 mg, 0.505 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、4-ヒドロキシメチル安息香酸アリル (1.04 g, 6.28 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル (120 ml) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣の THF (5 ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (1.0M, 1.07 ml, 1.07 mmol) を加え、室温で2 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 ml) を加え、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9:1 ジクロロメタン- 酢酸エチル) により分離精製し、無色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル- ヘキサン (1:20) から再結晶し、2-[5-[4-(アリルオキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリ

ミジル]-N-(1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル)アセタミドを無色結晶として453 mg (76 %) 得た。

mp 126.0-135.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 0.8H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 0.2H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.09 (m, 10H), 6.79 (d, J = 6.6 Hz, 0.2H), 6.72 (d, J = 7.0 Hz, 0.8H), 6.12-5.99 (m, 1H), 5.45-5.42, 5.39-5.36 (m, 1H), 5.22-5.03 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.42 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 14.2, 2.8 Hz, 0.8H), 2.82 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 0.2H), 2.74 (dd, J = 14.2, 10.2 Hz, 0.8H), 2.65 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 0.2H)

IR (KBr) 3280, 3050, 3020, 2920, 1735, 1715, 1700, 1695, 1660, 1650, 1645, 1635, 1605, 1560, 1545, 1525, 1520, 1515, 1505 cm<sup>-1</sup>

(5) 工程(4)の目的化合物(400 mg, 0.602 mmol)のジクロロメタン(25 ml)溶液中にDess-Martin パーイオジナン(510 mg, 1.20 mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物をエーテル(20 ml)で希釈したのち、チオ硫酸ナトリウムを含む(25g / 100ml)飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4:1 ジクロロメタン-酢酸エチル)により分離精製し、2-[5-[4-(アリルオキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドを淡褐色オイルとして287 mg (72%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 5H), 6.11-6.00 (m, 1H), 5.

4.5-5.35 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.40 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 11.3, 2.2$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.9, 2.2$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 13.9, 11.3$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3320, 3290, 3050, 2920, 1715, 1705, 1695, 1665, 1660, 1650, 1635, 1625, 1620, 1615, 1600, 1570, 1565, 1560, 1540, 1520, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(6) 工程(5)の目的化合物(200 mg, 0.302 mmol)のジクロロメタン(10 ml)溶液中にトリフェニルホスフィン(31.7 mg, 0.121 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(69.8 mg, 0.0604 mmol)を加えて、氷浴で冷却した。混合物にピロリジン(26.6  $\mu\text{l}$ , 0.320 mmol)を加えて、2時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(20 ml)で希釈したのち、15%炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。得られた水層を1N塩酸でpH2にし、ジクロロメタンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(19:1~9:1~4:1 ジクロロメタン-メタノール)により分離精製し、無色オイルを得た。得られたオイルを酢酸エチル(100 ml)に溶解し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下で2 mlになるまで濃縮し、ヘキサン(20 ml)を加えて結晶を析出させ、表題化合物を無色粉末として62.6 mg (33%) 得た。

mp 202.0-207.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.40 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 11.3, 2.2$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.2, 2.2$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 14.2, 11.3$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3250, 3050, 3000, 2900, 2780, 2600, 2450, 2300, 1730, 1715, 1705, 1695, 1685, 1650, 1645, 1630, 1570, 1560, 1540, 1520, 1510, 1505  $\text{cm}^{-1}$



MS (SIMS, positive)  $m/z$  641 (水和体,  $MH^+$ ), 623 ( $MH^+$ )

#### 実施例54

2-[5-[3-(カルボキシ)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1)  $m$ -フタル酸ジメチル(40.0 g, 0.206 mol)と1,1-ジメチルヒドラジン(78.3 ml, 1.03 mol)の混合物を室温で17時間、次いで加熱還流下に21時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、ジクロロメタンで洗浄した。得られた粉末に水(300 ml)と1N塩酸(300 ml)を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体を減圧下で乾燥後、クロロホルム-メタノール(9:1)で再結晶し、3-メトキシカルボニル安息香酸を無色結晶として9.05 g (24 %) 得た。

mp 178.0-183.5°C

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.78 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.30 (td,  $J = 7.8$ , 1.6 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 7.8$ , 1H), 3.97 (s, 3H)

IR (KBr) 3450, 3090, 3000, 2950, 2800, 2650, 2550, 2320, 1725, 1605, 1580  $cm^{-1}$

(2) 3-メトキシカルボニル安息香酸(4.00 g, 27.8 mmol)のTHF(100 ml)懸濁液に氷冷下でボラン-ジメチルスルフィド錯塩(10M, 4.44 ml, 44.4 mmol)を加えて、室温で17時間攪拌した。反応混合物に水(50 ml)を加え、減圧下に溶媒が50 mlになるまで留去した。得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると、無色オイルが3.50 g (95%)得られた。水素化ナトリウム(60 % in oil, 1.68 g, 42.1 mmol)とアリルアルコール(100 ml)から調製したアルコキシド溶液に氷冷下、上で得たオイルを加えて、室温で17時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えてpH3にし、減圧留去した。残渣に酢酸エチル(200 ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (5:2 ヘキサン- 酢酸エチル) により分離精製し、3-ヒドロキシメチル安息香酸アリルを無色オイルとして2.89g (71 %)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.09-6.00 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.76 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H)

IR (neat) 3400, 3080, 3000, 2930, 2880, 1715, 1705, 1695, 1680, 1665, 1660, 1645, 1635, 1610, 1585, 1575  $\text{cm}^{-1}$

(3) 2-[5-[3-(アリルオキシカルボニル) ベンジルオキシカルボニル] アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル) アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、実施例53の工程(2)の目的化合物 (500 mg, 2.07 mmol) をジクロロメタン (10 ml) 中、トリエチルアミン (2.30 ml, 0.892 mmol)、トリホスゲン (150 mg, 0.505 mmol)、及び3-ヒドロキシメチル安息香酸アリル (1.04 g, 6.28 mmol) と反応させ、得られたオイルをTHF (5 ml) 中、テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF 溶液 (1.0M, 1.07 ml, 1.07 mmol) で処理し、目的化合物を無色結晶として465 mg (78 %) 得た。

mp 192.0-195.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.8H), 8.27 (d,  $J = 9.1$  Hz, 0.2H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.58-7.28 (m, 10H), 6.79 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.2H), 6.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 0.2H), 6.13-5.99 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.42 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J = 14.2, 2.8$  Hz, 0.8H), 2.82 (dd,  $J = 13.9, 7.2$  Hz, 0.2H), 2.74 (dd,  $J = 14.2, 10.2$  Hz, 0.8H), 2.65 (d,  $J = 13.9, 7.9$  Hz, 0.2H)

IR (KBr) 3420, 3370, 3320, 3250, 3080, 3050, 3005, 2920, 1730, 1720, 1705, 1690, 1675, 1660~1645, 1640, 1635, 1620, 1600, 1595, 1585, 1575, 1560, 1540, 1520~1505  $\text{cm}^{-1}$

(4) 2-[5-[3-(アリルオキシカルボニル) ベンジルオキシカルボニル] アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(3)の目的化合物(400 mg, 0.602 mmol)をジクロロメタン(25 ml)中、Dess-Martin パーイオジナン(510 mg, 1.20 mmol)で処理し、目的化合物を淡褐色オイルとして329 mg (82%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.75-7.7 (m, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.38 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 6.17-6.10 (m, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.40 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 11.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.2, 2.5$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 14.2, 11.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 3050, 3010, 2920, 1720 ~1695, 1670, 1660, 1650~1640, 1630, 1615, 1600, 1565, 1560, 1540, 1525, 1505  $\text{cm}^{-1}$

(5) 2-[5-[3-(カルボキシ) ベンジルオキシカルボニル] アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル) アセタミドの合成は、実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(4)の目的化合物(200 mg, 0.302 mmol)をジクロロメタン(10 ml)中、トリフェニルホスフィン(31.7 mg, 0.121 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(69.8 mg, 0.0604 mmol)、及びピロリジン(26.6  $\mu\text{l}$ , 0.320 mmol)と反応させ、表題化合物を無色粉末として64.2 mg (34%)得た。  
mp 213.0-215.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d,  $J =$

7.7 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.39 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 11.3, 1.9$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.4, 1.9$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 13.4, 11.3$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3250, 3050, 2900, 1735, 1720, 1705, 1690, 1650, 1640, 1635, 1620, 1605, 1565, 1560, 1535, 1520, 1515, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  641 (水和体, MH<sup>+</sup>), 623 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例55

2-(5- イソプロピルオキシカルボニルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例2 の表題化合物 (200 mg, 0.452 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に氷冷下、炭酸ナトリウム (128 mg, 1.21 mmol) 及びクロロ炭酸イソプロピル (68.8  $\mu\text{l}$ , 0.605 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (70 ml) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (19:1 クロロホルム- メタノール) により分離精製し、表題化合物を無色結晶として167 mg (66%) 得た。

mp 170.0-172.0°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ +D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 5H), 4.89 (m, 1H), 4.39 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 11.3, 2.0$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.1, 2.0$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.1, 11.3$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H)

IR (KBr) 3420, 3370, 3260, 3050, 3010, 2980, 2920, 2880, 1720 ~ 1700, 1695, 1685, 1680, 1675, 1670, 1660, 1655 ~ 1640, 1635, 1620, 1600, 1575, 15

65. 1560. 1545. 1530. 1520. 1505  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例56

2-(5- メトキシオキサリルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例2 の表題化合物 (600 mg, 1.36 mmol)をTHF (30 ml) 中、炭酸ナトリウム (400 mg, 3.77 mmol)及び塩化メチルオキサリル (167  $\mu\text{l}$ , 1.76 mmol) と反応させ、表題化合物を淡黄色結晶として467 mg (65%)得た。

mp 210.0-211.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.41 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 14.2, 2.4$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.2, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3450, 3300, 3050, 2950, 2850, 1760, 1735, 1715, 1705, 1695, 1690, 1675, 1670, 1650, 1620, 1600, 1560, 1545, 1520, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  531 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例57

2-(5- メトキシマロニルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例2 の表題化合物 (600 mg, 1.36 mmol)をTHF (30 ml) 中、炭酸ナトリウム (400 mg, 3.77 mmol)及び塩化メチルマロニル (189  $\mu\text{l}$ , 1.76 mmol) と反応させ、表題化合物を淡黄色結晶として293 mg (40%)得た。

mp 76.5-77.5°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.43 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 14.2, 2.3$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.2, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 3050, 3020, 2950, 1730, 1720, 1700, 1680, 1670, 1650, 1615, 1605, 1580, 1560, 1545, 1520, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  545 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例58

2-(5-メトキシスクシニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例2の表題化合物 (600 mg, 1.36 mmol) を THF (30 ml) 中、炭酸ナトリウム (400 mg, 3.77 mmol) 及び塩化メチルスクシニル (217  $\mu\text{l}$ , 1.76 mmol) と反応させ、表題化合物を無色結晶として 576 mg (76%) 得た。

mp 78.5-79.5 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.52 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.42 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.77 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.62-2.56 (m, 3H)

IR (KBr) 3300, 3050, 3020, 2950, 1730, 1720, 1700, 1690, 1650, 1605, 1560, 1550, 1520, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  559 ( $\text{MH}^+$ ), 527

## 実施例59

2-(5- メトキシグルタリル) アミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例2 の表題化合物 (900 mg, 2.03 mmol)をTHF (45 ml) 中、炭酸ナトリウム (600 mg, 5.66 mmol)及び塩化メチルグルタリル (364  $\mu$ l, 2.63 mmol) と反応させ、表題化合物を無色固体として 762 mg (66%)得た。

mp 74.5-75.5°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.3 Hz, 1H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H)

IR (KBr) 3290, 3050, 3010, 2930, 1720, 1650, 1600, 1560, 1540, 1535, 1520, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive) m/z 573 (MH $^+$ )

## 実施例60

2-(5- ヒドロキシオキサリルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例56の表題化合物 (350 mg, 0.660 mmol) のTHF (20 ml) 溶液に0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.60 ml)を加え、室温で2 時間攪拌した。反応液に1N塩酸 (0.726 ml) を加え、減圧濃縮した。得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチル- ヘキサン (1:5)から結晶化させ、表題化合物を淡

黄色結晶として313 mg (92%)得た。

mp 193.0-195.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.54 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3350, 3300, 3050, 3020, 2920, 1730, 1720, 1650, 1620, 1605, 1575, 1560, 1550, 1520, 1505 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 517 (MH<sup>+</sup>), 499, 473

#### 実施例61

2-(5- ヒドロキシマロニルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例60と同様の方法で合成した。即ち、実施例57の表題化合物 (280 mg, 0.514 mmol) をTHF (15 ml) 中、0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.14 ml)と反応させ、表題化合物を淡黄色結晶として251 mg (92%)得た。

mp 126.0-128.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13-12 (bs, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20-7.14 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.42 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.13 (dd, J = 14.3, 2.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.3, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3050, 3020, 2950, 2920, 1720, 1705, 1700, 1695, 1685, 1670, 1665, 1650, 1635, 1615, 1600, 1580, 1560, 1545, 1520, 1505 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例62

2-(5- ヒドロキシスクシニルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1-



ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例60と同様の方法で合成した。即ち、実施例58の表題化合物 (360 mg, 0.645 mmol) をTHF (15 ml) 中、0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.45 ml) と反応させ、表題化合物を無色結晶として 311 mg (88%) 得た。

mp 100.0-101.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13-11.5 (bs, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 14.1, 2.2 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (dd, J = 14.1, 11.4 Hz, 1H), 2.51-2.48 (m, 2H)

IR (KBr) 3250, 3050, 2920, 1730, 1720, 1700, 1690, 1680, 1670, 1660, 1645, 1600, 1560, 1540, 1535, 1515 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 545 (MH<sup>+</sup>), 527

実施例63

2-(5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例2の表題化合物 (300 mg, 0.678 mmol) をTHF (15 ml) 中、炭酸ナトリウム (200 mg, 1.89 mmol) 及び塩化ベンゾイル (106 μl, 0.908 mmol) と反応させ、表題化合物を無色結晶として 271 mg (73%) 得た。

mp 225.0-227.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.38-7.36 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.1, 2.1 Hz, 1H), 2.61 (d

d, J = 14.1, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3300, 3050, 3020, 2950, 2920, 1740, 1700, 1680, 1650, 1630, 1595, 1580, 1560, 1550, 1540, 1525, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive) m/z 549 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例64

2-(6- オキソ-2- フェニル-5- フェニルアセチルアミノ-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例2 の表題化合物 (300 mg, 0.678 mmol) をTHF (30 ml) 中、炭酸ナトリウム (200 mg, 1.89 mmol) 及び塩化フェニルアセチル (120  $\mu\text{l}$ , 0.908 mmol) と反応させ、表題化合物を無色結晶として188 mg (50%) 得た。

mp 210.0-211.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.56 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.53-7.12 (m, 17H), 4.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.3 Hz, 1H)

IR (KBr) 3450, 3350, 3280, 3050, 3020, 2950, 2920, 1760, 1700, 1685, 1675, 1650, 1600, 1560, 1550, 1535, 1520, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive) m/z 563 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例65

2-(5- シンナモイルアミノ-6- オキソ-2- フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル)-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例2 の表題化合物 (300 mg, 0.678 mmol) をTHF (30 ml) 中、炭酸ナトリウム (200 mg, 1.89 mmol) 及び塩化シンナモイル (151 mg, 0.908 mmol) と反応させ、表題化合物を淡黄色結晶として

176 mg (45%)得た。

mp 238.0-240.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 5H), 4.47 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 14.1, 2.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 14.1, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3050, 3020, 1760, 1720, 1705, 1700, 1680, 1675, 1670, 1655, 1645, 1620, 1600, 1575, 1560, 1540, 1520, 1510 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 575 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例66

2-(5-ベンゼンスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例2の表題化合物 (400 mg, 0.900 mmol) のTHF (30 ml) 溶液に氷冷下、ピリジン (362 μl, 4.50 mmol) 及び塩化ベンゼンスルホン (138 μl, 1.08 mmol) を加え、室温で7時間攪拌した。反応液に塩化ベンゼンスルホン (69.0 μl, 0.540 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。さらに反応液に塩化ベンゼンスルホン (69.0 μl, 0.540 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (70 ml) を加え、飽和リン酸二水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4:3 ジクロロメタン-酢酸エチル) により分離精製し、無色オイルを得た。得られたオイルを酢酸エチル-ヘキサン (1:20) により結晶化し、表題化合物を無色粉末として396 mg (75%)得た。

mp 92.0-94.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.05 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.4

2-7.23 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35-4.19 (m, 3H), 3.12 (dd,  $J = 14.0, 2.2$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 14.0, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3200, 3050, 1760, 1720, 1700, 1680, 1675, 1670, 1650, 1630, 1620, 1600, 1595, 1585, 1560, 1540, 1530, 1520, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  585 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例67

2-[6-オキソ-2-フェニル-5-(p-トルエンスルホニル)アミノ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例66と同様の方法で合成した。即ち、実施例2の表題化合物 (400 mg, 0.900 mmol) をTHF (30 ml) 中、ピリジン (362  $\mu\text{l}$ , 4.50 mmol) 及び塩化p-トルエンスルホニル (412 mg, 2.16 mmol) と反応させ、表題化合物を無色粉末として 399 mg (74%) 得た。

mp 91.0-93.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.94 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35-4.18 (m, 3H), 3.11 (dd,  $J = 13.9, 1.6$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 13.9, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3500, 3300, 3200, 3050, 3020, 2950, 2920, 1760, 1720, 1700, 1685, 1650, 1635, 1625, 1605, 1595, 1580, 1560, 1545, 1535, 1520, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  599 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例68

2-(5-メタンスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例66と同様の方法で合成した。即ち、実施例2の表題化合物(400 mg, 0.900 mmol)をTHF(30 ml)中、ピリジン(362  $\mu$ l, 4.50 mmol)及び塩化メタンスルホニル(140  $\mu$ l, 1.80 mmol)と反応させ、表題化合物を無色粉末として307 mg (65%)得た。

mp 93.0-96.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 14.2, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3200, 3050, 3020, 2920, 1760, 1720, 1700, 1680, 1655, 1635, 1620, 1600, 1560, 1545, 1530, 1520, 1505 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 523 (MH<sup>+</sup>), 306

#### 実施例69

2-[5-[4-(カルボキシ)フェニルスルホニル]アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例2の表題化合物(400 mg, 0.900 mmol)のTHF(30 ml)溶液に氷冷下、ピリジン(362  $\mu$ l, 4.50 mmol)及び4-(クロロスルホニル)安息香酸(298 mg, 1.35 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和リン酸二水素カリウム水溶液(20 ml)と酢酸エチル(30 ml)を加え、水層を分離後、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を逆相(ODS)カラムクロマトグラフィー(55:45 メタノール-水)を行い、溶出液を100 mlまで減圧濃縮した後、凍結乾燥し無色オイルを得た。得られたオイルを逆相(ODS)高速液体クロマトグラフィー(50:50 ~80:20 アセトニトリル-水)により分離精製し、表題化合物を無色粉末として43 mg (7.6%)、また、2-[5-[4-(メトキシカルボニル)フェニルスルホニル]アミノ]-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフル

オロ-2- オキソプロピル) アセタミドを無色粉末として 57 mg (9.9%) 得た。

・表題化合物：

mp 127.0-130.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14-12.5 (bs, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.09 (m, 3H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 7H), 4.31-4.19 (m, 3H), 3.10 (d, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.1, 11.1 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3320, 3180, 3030, 2600, 2450, 2300, 1730, 1710, 1700, 1695, 1690, 1680, 1675, 1650, 1640, 1630, 1620, 1600, 1570, 1560, 1540, 1525, 1515, 1500 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 647 (MH<sup>+</sup>)

・2-[5-[4-(メトキシカルボニル) フェニルスルホニル] アミノ-6- オキソ-2-フェニル-1,6- ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミド：

mp 195.0-210.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 7H), 4.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.2, 11.3 Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 3200, 3050, 2950, 1715, 1680, 1670, 1660, 1650, 1640, 1630, 1620, 1600, 1580, 1560, 1540, 1530, 1520, 1515, 1500 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 661 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例70

2-[3-[4-(メトキシカルボニル) ベンジルオキシカルボニル] アミノ-2- オキソ-6- フェニル-1,2- ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

(1) 2-(3- アミノ-2- オキソ-6- フェニル-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル)-N-[1-ベンジル-2-(tert- ブチルジメチルシリル) オキシ-3,3,3- トリフルオロプロピル] アセタミドの合成は実施例2と同様の方法で行った。即ち、実施例13の工程(1)の目的化合物(10.6 g, 15.3 mmol)をTHF(70 ml)溶液中、10% パラジウム炭素(2.00 g)存在下、水素雰囲気下で反応させ、目的化合物を無色固体として6.97 g(81%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.50 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.36-4.20 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J = 14.9, 2.3$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 14.9, 11.1$  Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)

IR (KBr) 3380, 3040, 2900, 2830, 1680, 1635, 1590, 1530  $\text{cm}^{-1}$

(2) 2-[3-[4-(メトキシカルボニル) ベンジルオキシカルボニル] アミノ-2-オキソ-6- フェニル-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル]-N-[1-ベンジル-2-(tert- ブチルジメチルシリル) オキシ-3,3,3- トリフルオロプロピル] アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(500 mg, 0.893 mmol)をジクロロメタン(10 ml)中、トリエチルアミン(1.00 ml, 7.20 mmol)、トリホスゲン(150 mg, 0.505 mmol)、及び4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル(450 mg, 2.71 mmol)と反応させ、目的化合物を淡黄色結晶として548 mg(81%)得た。  
mp 79-80°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.36 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.92 (dd,  $J = 14.9, 2.3$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 14.9, 11.2$  Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

IR (KBr) 3450, 3350, 3280, 3050, 3000, 2950, 2930, 2880, 2840, 1735, 1720, 1680, 1650, 1645, 1640, 1625, 1560, 1540, 1520, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(3) 2-[3-[4-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル)アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(450 mg, 0.598 mmol)をTHF (5 ml)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF 溶液(1.0M, 0.718 ml, 0.718 mmol)で処理し、目的化合物を淡黄色結晶として340 mg (89%)得た。

mp 217.0-218.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.11 (dd,  $J = 1.9, 7.9$  Hz, 2H), 6.69 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.39 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.91 (dd,  $J = 14.2, 2.9$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 14.9, 10.2$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3780, 3450, 3380, 3270, 3000, 3020, 2940, 1735, 1725, 1705, 1700, 1695, 1660, 1645, 1640, 1605, 1595, 1560, 1535, 1520, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  638 ( $\text{MH}^+$ ), 472, 253

(4) 工程(3)の目的化合物(300 mg, 0.470 mmol)のDMSO (3 ml)及びトルエン (3 ml)の混合溶液中にWSClの塩酸塩(451 mg, 2.35 mmol)及びジクロロ酢酸(19.4  $\mu\text{l}$ )を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100 ml)を加えた後、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4:1 ジクロロメタン-酢酸エチル)により分離精製し、表題化合物を淡黄色結晶として176 mg (59%)得た。

mp 186.0-189.0°C



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 14.2, 2.3$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 14.2, 11.2$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3290, 3070, 3010, 2930, 1715, 1665, 1640, 1600, 1590, 1560, 1520, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  636 ( $\text{MH}^+$ ), 470, 253

#### 実施例71

2-[3-[4-(カルボキシ)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例70の表題化合物 (110 mg, 0.173 mmol) のTHF (1 ml)溶液中に水酸化リチウム (18.2mg, 0.433 mmol) の水溶液 (0.3ml)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えてpH3 にし、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75:25:1 ジクロロメタン-酢酸エチル-酢酸) により分離精製し、表題化合物を無色結晶として52 mg (48%) 得た。

mp 214.0-216.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 7H), 6.16 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.3, 2.6$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 14.3, 11.3$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3280, 3080, 2930, 2610, 2500, 2300, 1750, 1735, 1720, 170

5. 1695. 1680. 1660. 1635. 1610. 1600. 1590. 1560. 1535. 1525. 1505  $\text{cm}^{-1}$   
MS (CI, positive)  $m/z$  622 ( $\text{MH}^+$ ), 470. 444. 253

#### 実施例72

2-[3-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-[3-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-[1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル]アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、実施例70の工程(1)の目的化合物(500 mg, 0.893 mmol)をジクロロメタン(10 ml)中、トリエチルアミン(1.00 ml, 7.20 mmol)、トリホスゲン(150 mg, 0.505 mmol)及び3-ヒドロキシメチル安息香酸メチル(450 mg, 2.71 mmol)と反応させ、目的化合物を淡黄色結晶として549 mg (81%)得た。

mp 69-71°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 5H), 7.13 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.39 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (dd,  $J = 14.9, 2.3$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 14.9, 11.2$  Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

IR (KBr) 3370. 3290. 3050. 3010. 2930. 2920. 2850. 1720. 1675. 1640. 1600. 1580. 1510  $\text{cm}^{-1}$

(2) 2-[3-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-2-ヒドロキ

シ-3,3,3-トリフルオロプロピル) アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(450 mg, 0.598 mmol)をTHF (5 ml)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF 溶液(1.0M, 0.718 ml, 0.718 mmol)で処理し、目的化合物を淡黄色結晶として381 mg (99%)得た。

mp 208.0-209.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (dt, J = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.15 (m, 1H), 6.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.43 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 14.3, 2.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.3, 10.2 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3250, 3050, 3020, 3000, 2950, 1720, 1675, 1640, 1605, 1590, 1560, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 638 (MH<sup>+</sup>), 472, 253

(3) 2-[3-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(74.2 mg, 0.116 mmol)をジクロロメタン(2 ml)中、Dess-Martin パーイオジナン(98.7 mg, 0.233 mmol)と反応させ、表題化合物を淡黄色結晶として42.6 mg (58%)得た。

mp 197.0-199.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 5H), 6.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.1

1 (dd,  $J = 14.2, 2.2$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 14.2, 11.4$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 1715, 1660, 1640, 1585, 1540, 1520, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl, positive)  $m/z$  636 ( $\text{MH}^+$ ), 508, 470, 253

#### 実施例73

2-[3-[3- (カルボキシ) ベンジルオキシカルボニル] アミノ-2- オキソ-6- フェニル-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例71と同様の方法で合成した。即ち、実施例72の表題化合物(65.9 mg, 0.104 mmol)をTHF (1 ml)中、水酸化リチウム (4.79 mg, 0.114 mmol)の水溶液 (0.3 ml)で処理し、表題化合物を淡黄色結晶として13 mg (20%)得た。

mp 205.0-207.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.20-7.10 (m, 5H), 6.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.2, 2.3$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 14.2, 11.3$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 2900, 1720, 1705, 1690, 1680, 1675, 1665, 1660, 1640, 1620, 1585, 1560, 1515, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (Cl, positive)  $m/z$  622 ( $\text{MH}^+$ ), 510, 470, 253

#### 実施例74

2-[3-[4- (メトキシカルボニル) ベンジルオキシカルボニル] アミノ-2- オキソ-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

(1) 2-(3- アミノ-2- オキソ-1,2- ジヒドロ-1- ピリジル)-N-[1- ベンジル-2-(tert- ブチルジメチルシリル) オキシ-3,3,3- トリフルオロプロピル] アセタミドの合成は実施例2と同様の方法で行った。即ち、実施例17の工程(1)の目

的化合物 (15.0 g, 24.3 mmol) を THF (120 ml) 溶液中、10% パラジウム炭素 (2.60 g) 存在下、水素雰囲気下で反応させ、目的化合物を無色固体として 11.4 g (97%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.25–7.17 (m, 3H), 6.58 (dd,  $J = 6.9, 1.6$  Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J = 6.9, 1.6$  Hz, 1H), 5.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.44 (ABq,  $J = 15.0$  Hz, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.3, 2.1$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 14.3, 11.3$  Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

IR (KBr) 3420, 3300, 3200, 3050, 2900, 2830, 1680, 1640, 1590, 1560, 1530  $\text{cm}^{-1}$

(2) 2-[3-[4-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル)アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物 (1.00 g, 2.07 mmol) をジクロロメタン (20 ml) 中、トリエチルアミン (2.30 ml, 16.6 mmol)、トリホスゲン (347 mg, 1.17 mmol) 及び 4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル (1.04 g, 6.28 mmol) と反応させ、淡黄色オイル (4-ヒドロキシメチル安息香酸メチルとの混合物) を得た。得られたオイルを THF (5 ml) 中、テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (1.0M, 2.48 ml, 2.48 mmol) で処理し、目的化合物を無色結晶として 905 mg (78%) 得た。

mp 177.5–178.5°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.30–7.18 (m, 5H), 7.07 (dd,  $J = 1.5, 6.9$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.58 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (dd,  $J = 14.1, 2.7$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 14.1, 10.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3280, 3070, 3010, 3000, 2930, 1730, 1720, 1650, 1580, 1560, 1520, 1515, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  562 ( $\text{MH}^+$ ), 396, 369

(3) 2-[3-[4-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(2)の目的化合物(300 mg, 0.470 mmol)をジクロロメタン(60 ml)中、Dess-Martin パーイオジナン(566 mg, 1.34 mmol)と反応させ、表題化合物を微赤色結晶として258 mg (86%)得た。

mp 131.5-133.0°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.79 (dd,  $J = 1.4, 7.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 6.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.61 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 13.8, 2.5$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 13.8, 11.6$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3290, 3050, 3020, 2990, 2950, 1720, 1715, 1710, 1700, 1695, 1690, 1660, 1650, 1645, 1635, 1630, 1625, 1615, 1580, 1560, 1520, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  560 ( $\text{MH}^+$ ), 394, 369, 343, 303

#### 実施例75

2-[3-[4-(カルボキシ)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例71と同様の方法で合成した。即ち、実施例72の表題化合物(150 mg, 0.268 mmol)をTHF(2 ml)中、水酸化リチウム(25.2 mg, 0.600 mmol)の水溶液(0.5 ml)で処理し、表題化合物を無色結晶として30 mg (21%)得た。

mp 163.0-164.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.60 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 13.9, 2.7 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 13.9, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3260, 3050, 2950, 2600, 2450, 2300, 1730, 1720, 1700, 1680, 1670, 1650, 1640, 1580, 1560, 1545, 1535, 1505 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 546 (MH<sup>+</sup>), 528, 510, 394, 376, 366, 350

#### 実施例76

2-[3-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

(1) 2-[3-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3,3,3-トリフルオロプロピル)アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、実施例74の工程(1)の目的化合物(1.00 g, 2.07 mmol)のジクロロメタン(20 ml)中、トリエチルアミン(2.30 ml, 16.6 mmol)、トリホスゲン(347 mg, 1.17 mmol)及び3-ヒドロキシメチル安息香酸メチル(1.04 g, 6.28 mmol)と反応させ、淡黄色オイル(3-ヒドロキシメチル安息香酸メチルとの混合物)を得た。得られたオイルをTHF(5 ml)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液(1.0M, 2.48 ml, 2.48 mmol)で処理し、目的化合物を無色結晶として830 mg(72%)得た。

mp 172.0-173.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.7

2 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 7.07 (dd,  $J = 1.7, 6.9$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.58 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.97 (dd,  $J = 14.1, 2.8$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J = 14.1, 10.5$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3270, 3080, 3050, 3005, 2995, 2920, 1730, 1715, 1660, 1645, 1585, 1555, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  562 (MH<sup>+</sup>), 396, 369

(2) 2-[3-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成は実施例53と同様の方法で行った。即ち、工程(1)の目的化合物(300 mg, 0.470 mmol)をジクロロメタン(60 ml)中、Dess-Martin パーイオジナン(566 mg, 1.34 mmol)と反応させ、表題化合物を微赤色結晶として269 mg (90%)得た。

mp 116.5-118.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 1.4, 7.3$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 6.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.60 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 13.9, 2.5$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.9, 11.6$  Hz, 1H)

IR (KBr) 3520, 3350, 3300, 3200, 3090, 3080, 3010, 2930, 2840, 1730, 1720, 1680, 1645, 1600, 1560, 1545, 1525, 1520, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (CI, positive)  $m/z$  560 (MH<sup>+</sup>), 394, 366, 343

#### 実施例77

2-[3-[3-(カルボキシ)ベンジルオキシカルボニル]アミノ-2-オキソ-1,2-ジ



ヒドロ-1-ピリジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例71と同様の方法で合成した。即ち、実施例72の表題化合物 (150 mg, 0.268 mmol) をTHF (2 ml) 中、水酸化リチウム (25.2 mg, 0.600 mmol) の水溶液 (0.5 ml) で処理し、表題化合物を無色結晶として50 mg (34%) 得た。

mp 137.0-138.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14-11.5 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 7.21 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 13.8, 2.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.8, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3500, 3360, 3300, 3200, 3050, 1730, 1680, 1675, 1665, 1645, 1635, 1595, 1580, 1575, 1510, 1505 cm<sup>-1</sup>

MS (CI, positive) m/z 546 (MH<sup>+</sup>), 528, 394, 376

実施例78

2-(5-アセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例2の表題化合物 (559 mg, 1.26 mmol) をTHF (10 ml) 中、炭酸ナトリウム (372 mg, 3.51 mmol) 及び塩化アセチル (0.10 ml, 1.4 mmol) と反応させ、表題化合物を無色結晶として509 mg (83%) 得た。

mp 110-112°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.73 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 5H), 4.42 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.5,

2.2 Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.9, 2.2$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 13.9, 11.5$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)

IR (KBr) 3300, 1640, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  487 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例79

2-[2-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシスクシニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例4の表題化合物 (600 mg, 1.30 mmol) を THF (12 ml) 中、炭酸ナトリウム (384 mg, 3.62 mmol) 及び塩化メチルスクシニル (0.18 ml, 1.5 mmol) と反応させ、表題化合物を無色のアモルファスとして 736 mg (98%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, 2H), 7.22-7.12 (m, 7H), 4.45 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.25 (d,  $J = 11.3, 2.1$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 14.2, 2.1$  Hz, 1H), 2.76 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1655, 1645, 1605, 1525, 1500  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例80

2-[2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシスクシニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル]-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)アセタミドの合成

実施例60と同様の方法で合成した。即ち、実施例79の表題化合物 (347 mg, 0.602 mmol) を THF (10 ml) 中、0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) と反応させ、表題化合物を無色結晶として 295 mg (87%) 得た。

mp 140-147°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, 2H), 7.22-7.12 (m, 7H), 4.45 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.25 (d

d, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.9, 2.0 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 13.9, 11.5 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H)  
IR (KBr) 3320, 3280, 3060, 1680, 1655, 1645, 1600, 1540, 1520  $\text{cm}^{-1}$   
MS (SIMS, negative) m/z 561 [(M-H)<sup>-</sup>]

#### 実施例81

2-[5- メトキシスクシニルアミノ-6- オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例8 の表題化合物 (350 mg, 0.763 mmol) をTHF (8 ml)中、炭酸ナトリウム (226 mg, 2.13 mmol)及び塩化メチルスクシニル (0.11 ml, 0.89 mmol) と反応させ、表題化合物を無色のアモルファスとして250 mg (57%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.72 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.38 (brs, 2H), 4.21 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 3H), 2.31 (s, 3H)

IR (KBr) 3250, 1720, 1645, 1510  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例82

2-[5- ヒドロキシスクシニルアミノ-6- オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジル]-N-(1- ベンジル-3,3,3- トリフルオロ-2- オキソプロピル) アセタミドの合成

実施例60と同様の方法で合成した。即ち、実施例81の表題化合物 (203 mg, 0.355 mmol) をTHF (5 ml)中、0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) と反応させ、表題化合物を無色のアモルファスとして定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.13 (brs, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 9H),

7.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.37 (brs, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.12 (dd,  $J = 14.0, 2.1$  Hz, 1H), 2.71 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.59 (dd,  $J = 14.0, 11.2$  Hz, 1H), 2.49 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)

#### 実施例83

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1-ベンジル-3,3- ジフルオロ-2- オキソ-3-[N-(カルボキシメチル) カルバモイル] プロピル] アセタミドの合成

(1) DL- フェニルアラニン (25.26 g, 0.1529 mol)の1,4-ジオキサン(300 ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (153 ml) 及び水 (153 ml) の溶液に、氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (39 ml, 0.17 mol)を滴下した。得られた混合物を徐々に室温に戻しながら21時間攪拌した後、約 200 ml まで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル (450 ml)を加え、氷冷下クエン酸を加え、pH 3とした。有機層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、N-*tert*-ブトキシカルボニル-DL-フェニルアラニンを無色結晶として35.42 g (87%) 得た。

(2) 工程(1)の目的化合物 (10.37 g, 39.08 mmol)のジクロロメタン (300 ml) 溶液に、トリエチルアミン (5.6 ml, 40 mmol)、ベンゾトリアゾール-1- イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (17.33 g, 39.18 mmol)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.23 g, 43.4 mmol) 及びトリエチルアミン (6.0 ml, 43 mmol)を加え、室温で3 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (2.1 ml, 15 mmol)を加え、25分後、さらにトリエチルアミン (1.0 ml, 7.2 mmol)を加え、10分間攪拌した。反応液をジクロロメタン (1000 ml)で希釈し、3N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチル-ヘキサン) により分離後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N<sup>α</sup>-*tert*-ブトキシカルボニル-DL-フェニルアラニン-N- メトキシ-N- メチルアミドを無色結晶として 10.17 g (84%)得た。

(3) 工程(2)の目的化合物(10.01 g, 32.46 mmol)のエーテル(325 ml)及び THF (100 ml)の混合溶液に、水素化リチウムアルミニウム(1.54 g, 40.6 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液を氷冷し、硫酸水素カリウム水溶液(7.74 g / 160 ml)を加えた。得られた混合物を40分間攪拌した後、エーテル(400 ml)で希釈し、有機層を分離した。水層をさらにエーテルで抽出し、得られた有機層を合わせ、3N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、N-tert-ブトキシカルボニル-DL-フェニルアラニナルを無色固体として 7.36 g (91%) 得た。

(4) 活性亜鉛末(4.76 g, 72.8 mmol)及び THF (15 ml)の混合物に、工程(3)の目的化合物(7.23 g, 29.0 mmol)及びプロモジフルオロ酢酸エチル(9.3 ml, 73 mmol)の THF (65 ml)溶液を、超音波照射しながら10分間で滴下した。得られた混合物に、時々攪拌しながら27分間超音波照射した後、7分間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、1N硫酸水素カリウム水溶液(100 ml)を加え、さらに1N硫酸水素カリウム水溶液(200 ml)で希釈し、ジクロロメタン抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(65:35 ヘキサン-酢酸エチル)及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2:1 ヘキサン-酢酸エチル)により分離精製し、4(S<sup>+</sup>)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,2-ジフルオロ-3(R<sup>+</sup>)-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸エチルを無色固体として3.38 g (31%)得た。

(5) 工程(4)の目的化合物(2.14 g, 5.74 mmol)の THF (12 ml)溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(5.9 ml)を滴下した。得られた溶液を室温で2.5時間攪拌した後、THF を減圧下に留去した。得られた水溶液を水(10 ml)で希釈した後凍結乾燥し、4(S<sup>+</sup>)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,2-ジフルオロ-3(R<sup>+</sup>)-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸ナトリウムを微黄色固体として 2.14 g (100%)得た。

(6) 工程(5)の目的化合物(1.62 g, 4.43 mmol)、HOBt(1.21 g, 8.97 mmol)

1)及びグリシンベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩 (1.51 g, 4.46 mmol) の DMF (20 ml)溶液にN-エチルモルホリン (0.57 ml, 4.5 mmol)及び WSCI の塩酸塩 (907 mg, 4.73 mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチル抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:2 ヘキサン-酢酸エチル) により分離精製し、2-[4(S\*)-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2,2-ジフルオロ-3(R\*)-ヒドロキシ-5-フェニルペンタノイルアミノ] 酢酸ベンジルを無色オイルとして 1.51 g (69%) 得た。

(7) 工程 (6) の目的化合物 (1.47 g, 2.99 mmol)の1,4-ジオキサン (5 ml) 溶液に塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (5.3 N, 20 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をエーテルから結晶化し、2-[4(S\*)-アミノ-2,2-ジフルオロ-3(R\*)-ヒドロキシ-5-フェニルペンタノイルアミノ] 酢酸ベンジル塩酸塩を無色固体として 1.40 g (96%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.44 (brs, 1H), 8.07 (brs, 3H), 7.43-7.23 (m, 11H), 5.16 (s, 2H), 4.00 (brs, 2H), 3.97-3.87 (1H), 3.68 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.5, 4.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz) IR (KBr) 3150, 2900, 1745, 1670, 1560 cm<sup>-1</sup>

(8) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸 (参考例5の表題化合物, 653 mg, 1.66 mmol)、工程 (7) の目的化合物 (710 mg, 1.66 mmol)を用い、実施例1と同様にしてアミド結合を形成させた後、酸化を行った。得られた化合物を、実施例2と同様にして脱保護し、表題化合物を淡褐色固体として得た。

mp 128-132°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28-7.05 (m, 9H), 5.13 (brs, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H)

z, 2H), 3.17 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.3, 9.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

IR (KBr) 3250, 3000, 2900, 1645, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive) m/z 560 (水和体,  $\text{MH}^+$ ), 542 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例84

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2- オキソ-3-[N-(カルボキシエチル)カルバモイル]プロピル]アセタミドの合成

(1) グリシンベンジルエステル*p*-トルエンスルホン酸塩の代わりに $\beta$ -アラニンベンジルエステル*p*-トルエンスルホン酸塩を用いて、実施例83の工程(6)と同様の反応により、3-[4( $\text{S}^*$ )-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,2-ジフルオロ-3( $\text{R}^*$ )-ヒドロキシ-5-フェニルペンタノイルアミノ]プロピオン酸ベンジルを無色オイルとして 871 mg (78%) 得た。

(2) 実施例83の工程(7)と同様の反応により、工程(1)の目的化合物から、3-[4( $\text{S}^*$ )-アミノ-2,2-ジフルオロ-3( $\text{R}^*$ )-ヒドロキシ-5-フェニルペンタノイルアミノ]プロピオン酸ベンジル塩酸塩を淡黄色固体として 740 mg (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.07 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (brs, 3H), 7.44-7.24 (m, 10H), 7.18 (brs, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.93 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 13.4, 10.3 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H)  
IR (KBr) 3400, 3150, 3000, 2900, 1715, 1680, 1540  $\text{cm}^{-1}$

(3) [5-ベンジロキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例5の表題化合物, 629 mg, 1.60 mmol)、工程(2)の目的化合物(705 mg, 1.59 mmol)を用い、実施例1と同様にしてアミド結合を形成させた後、酸化を行った。得られた化合物を、実施例2と同様にして脱保護し、表題化合物を微褐色固体として得た。

mp > 152°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.18 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.03 (m, 9H), 5.13 (brs, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.41, 4.36 (ABq, J = 16.5 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.3, 3.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.2, 9.5 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)  
 IR (KBr) 3275, 3050, 2900, 1645, 1600, 1530 cm<sup>-1</sup>  
 MS (SIMS, positive) m/z 574 (水和体, MH<sup>+</sup>), 556 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例85～93

実施例83及び84と同様の方法にて、表6～7に示された化合物を合成した。

#### 実施例94

2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2-オキソ-3-(エトキシカルボニル)プロピル]アセタミドの合成

(1) 4(S)-アミノ-2,2-ジフルオロ-3(R)-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸エチル塩酸塩の合成は実施例83の工程(7)と同様の方法で行った。即ち、4(S)-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,2-ジフルオロ-3(R)-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸エチル(参考例6の中間体化合物, 908 mg, 2.43 mmol)を塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4N, 6 ml)で処理し、目的化合物を無色固体として750 mg (100%)得た。

(2) [5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(参考例5の表題化合物, 950 mg, 2.41 mmol)、工程(1)の目的化合物(748 mg, 2.41 mmol)及びHOBTの一水和物(651 mg, 4.82 mmol)のDMF(10 ml)溶液にトリエチルアミン(0.40 ml, 2.9 mmol)及びWSClの塩酸塩(508 mg, 2.65 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を0.5N塩酸(60 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(98:2 クロロホルム-メタノール)により分離精製し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(



m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2(R)-ヒドロキシ-3-(エトキシカルボニル)プロピル]アセタミドを無色固体として 1.77 g (96%) 得た。

(3) 実施例53と同様の方法、即ち、工程(2)の目的化合物 (1.70 g, 2.21 mmol) をジクロロメタン (20 ml) 溶液中、Dess-Martin パーイオジナン (1.49 g, 3.51 mmol) と処理し、表題化合物を無色結晶として 1.30 g (91%) 得た。

mp 138-140°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36-7.17 (m, 10H), 5.19 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.2, 9.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

IR (KBr) 3290, 3020, 2920, 1775, 1725, 1655, 1595, 1515 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS, positive) m/z 647 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例95

2-[5-ベンジロキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-(m-トリル)-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2-オキソ-3-カルボキシプロピル]アセタミドの合成

実施例60と同様の方法で行った。即ち、実施例94の表題化合物 (200 mg, 0.309 mmol) を THF (4 ml) 溶液中、0.1N水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) と反応させ、表題化合物を無色結晶として 171 mg (89%) 得た。

mp 109-113°C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36-7.17 (m, 10H), 5.18 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 14.3, 4.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.3, 9.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)

IR (KBr) 3350, 3020, 1720, 1655, 1505  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  619 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例96

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3- ジフルオロ-2- オキソ-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アセタミドの合成

実施例2 と同様の方法で行った。即ち、実施例94の表題化合物(930 mg, 1.44 mmol) をメタノール (10 ml) 溶液中、10% パラジウム炭素 (306 mg) の存在下、水素雰囲気下で反応させ、表題化合物を無色結晶として 682 mg (92%) 得た。

mp 146-147°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.31-7.09 (m, 10H), 5.12 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.44 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.09 (dd,  $J = 14.1, 5.0$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 14.1, 9.0$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

IR (KBr) 3400, 3310, 3020, 1750, 1640, 1605, 1520  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  513 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例97

2-[5- アミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3- ジフルオロ-2- オキソ-3- カルボキシプロピル] アセタミドの合成

実施例60と同様の方法で行った。即ち、実施例96の表題化合物 (90.2 mg, 0.176 mmol) を THF (2.5 ml) 溶液中、0.1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) と反応させ、表題化合物を無色結晶として 71 mg (83%) 得た。

mp 118-121°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.79 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 10H), 4.94 (m, 1H), 4.42 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.2, 4.1$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 14.2, 9.3$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)

IR (KBr) 3400, 3300, 3050, 1690, 1655, 1605, 1555  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, negative)  $m/z$  483  $[(M-H)^-]$

#### 実施例98

2-[5- メトキシスクシニルアミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3- ジフルオロ-2- オキソ-3-(エトキシカルボニル) プロピル] アセタミドの合成

実施例55と同様の方法で合成した。即ち、実施例96の表題化合物 (470 mg, 0.917 mmol) を THF (10 ml) 溶液中、炭酸ナトリウム (272 mg, 2.57 mmol) 及び塩化メチルスクシニル (0.14 ml, 1.1 mmol) と反応させ、表題化合物を無色のアモルファスとして 548 mg (95%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.56 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.36-7.10 (m, 9H), 4.87 (m, 1H), 4.49 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 14.1, 5.0$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 14.1, 9.0$  Hz, 1H), 2.76 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

IR (KBr) 3330, 1775, 1735, 1690, 1645, 1595, 1515  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive)  $m/z$  627  $(MH^+)$

#### 実施例99

2-[5- ヒドロキシスクシニルアミノ-6- オキソ-2-(*m*-トリル)-1,6-ジヒドロ-1- ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3,3- ジフルオロ-2- オキソ-3- カルボキシプロピル] アセタミドの合成

実施例60と同様の方法で行った。即ち、実施例98の表題化合物 (265 mg, 0.423 mmol) を THF (10 ml) 溶液中、0.1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) と反応させ、表題化合物を無色結晶として 208 mg (84%) 得た。

mp 134-136°C

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.0 (brs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.90 (d,  $J =$

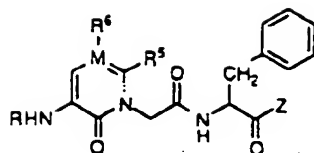
7.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 9H), 4.96 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.2, 9.5 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

IR (KBr) 3700-2300, 1755, 1720, 1700, 1680, 1655, 1605, 1510  $\text{cm}^{-1}$

MS (SIMS, positive) m/z 585 (MH<sup>+</sup>)

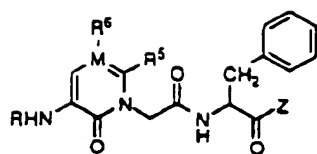
なお、上記実施例で得られた化合物を表1～7にまとめて示す。

表 1



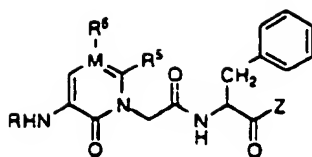
| 実施例番号 | Z               | M | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R |
|-------|-----------------|---|----------------|----------------|---|
| 1     | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 2     | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 3     | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 4     | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 5     | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 6     | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 7     | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 8     | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 9     |                 | N |                | -              |   |
| 10    |                 | N |                | -              | H |
| 11    | CF <sub>3</sub> | C | H              |                |   |
| 12    | CF <sub>3</sub> | C | H              |                | H |
| 13    | CF <sub>3</sub> | C |                | H              |   |
| 14    | CF <sub>3</sub> | C |                | H              | H |
| 15    | CF <sub>3</sub> | C | H              |                |   |

表 2



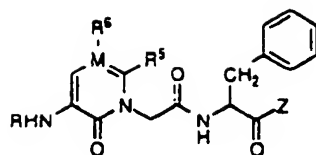
| 実施例番号 | Z               | M | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R |
|-------|-----------------|---|----------------|----------------|---|
| 16    | CF <sub>3</sub> | C | H              |                | H |
| 17    | CF <sub>3</sub> | C | H              | H              |   |
| 18    | CF <sub>3</sub> | C | H              | H              | H |
| 19    | CF <sub>3</sub> | N | H              | -              |   |
| 20    | CF <sub>3</sub> | N | H              | -              | H |
| 21    | CF <sub>3</sub> | N | Me             | -              |   |
| 22    | CF <sub>3</sub> | N | Me             | -              | H |
| 23    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 24    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 25    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 26    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 27    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 28    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 29    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 30    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |

表 3



| 実施例番号 | Z               | M | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R  |
|-------|-----------------|---|----------------|----------------|----|
| 31    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H  |
| 32    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |    |
| 33    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H  |
| 34    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |    |
| 35    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H  |
| 36    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | Me |
| 37    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |    |
| 38    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H  |
| 39    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |    |
| 40    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H  |
| 41    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |    |
| 42    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H  |
| 43    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |    |
| 44    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H  |
| 45    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |    |

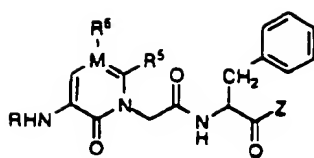
表 4



| 実施例番号 | Z               | M | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R |
|-------|-----------------|---|----------------|----------------|---|
| 46    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 47    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 48    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 49    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 50    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 51    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 52    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              | H |
| 53    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 54    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 55    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 56    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 57    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 58    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 59    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 60    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |

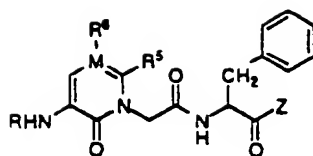


表 5



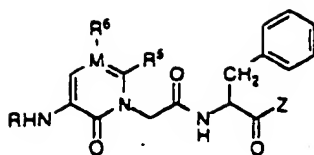
| 実施例番号 | Z               | M | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R |
|-------|-----------------|---|----------------|----------------|---|
| 61    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 62    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 63    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 64    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 65    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 66    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 67    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 68    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 69    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 70    | CF <sub>3</sub> | C |                | H              |   |
| 71    | CF <sub>3</sub> | C |                | H              |   |
| 72    | CF <sub>3</sub> | C |                | H              |   |
| 73    | CF <sub>3</sub> | C |                | H              |   |
| 74    | CF <sub>3</sub> | C | H              | H              |   |
| 75    | CF <sub>3</sub> | C | H              | H              |   |

表 6



| 実施例番号 | Z               | M | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R |
|-------|-----------------|---|----------------|----------------|---|
| 76    | CF <sub>3</sub> | C | H              | H              |   |
| 77    | CF <sub>3</sub> | C | H              | H              |   |
| 78    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 79    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 80    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 81    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 82    | CF <sub>3</sub> | N |                | -              |   |
| 83    |                 | N |                | -              | H |
| 84    |                 | N |                | -              | H |
| 85    |                 | N |                | -              | H |
| 86    |                 | N |                | -              | H |
| 87    |                 | N |                | -              | H |
| 88    |                 | N |                | -              | H |
| 89    |                 | N |                | -              | H |
| 90    |                 | N |                | -              | H |

表 7



| 実施例番号 | Z | M | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R |
|-------|---|---|----------------|----------------|---|
| 91    |   | N |                | -              | H |
| 92    |   | N |                | -              | H |
| 93    |   | N |                | -              | H |
| 94    |   | N |                | -              |   |
| 95    |   | N |                | -              |   |
| 96    |   | N |                | -              | H |
| 97    |   | N |                | -              | H |
| 98    |   | N |                | -              |   |
| 99    |   | N |                | -              |   |

# 実験例 1 : 本発明化合物のヒト心臓キマーゼに対する阻害活性

本発明化合物 (1) の阻害活性は、ヒト心臓キマーゼのアミダーゼ活性に対する阻害活性で測定し、その有効性を以下のように評価した。

終濃度 2.5 mM の合成基質 スクシニル-アラニル-アラニル-プロリル-フェニルアラニン-p-ニトロアニリド 存在下での、5 nM のキマーゼに対する規定濃度系列 ( $\times 1$ 、 $\times 10$ 、 $\times 100$  倍当量) の本発明化合物による活性残存分率の変化で阻害活性を定量した。阻害効力の解析は、二分子平衡反応線形化式を利用した Easson-Stedman プロット (Proc. Roy. Soc. B. 1936. 121. p141) の最小二乗回帰により行った。この解析で得られた見掛けの阻害定数 ( $K_{iapp}$ ) と、反応液基質終濃度および別途求めた  $K_m$  値から算出される阻害定数 ( $K_i$ ) により阻害活性を評価した。酵素反応初速度の定量は、基質が加水分解されて生じる p-ニトロアニリンの生成量を 405 nm における吸光度の増加で分光光学的に検出した。本発明化合物のキマーゼ阻害活性は、阻害剤非存在下の酵素活性に対する阻害剤存在下の活性残存分率として算出し、酵素に対して用いた基質濃度での初速度保証吸光度未満で測定値の取り込みを終え、解析を行った。

反応液組成は、0.1% Triton-X100 を含む、組成が  $Na_2B_4O_7$  (100 mM) -  $KH_2PO_4$  (50 mM) である緩衝液 (pH 9.0) 120  $\mu$ l に 20  $\mu$ l の 10% ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した本発明化合物、20  $\mu$ l の同緩衝液に 10% 溶解したウシ血清アルブミン、20  $\mu$ l の DMSO に溶解した基質、および 20  $\mu$ l のキマーゼを加え、総量 200  $\mu$ l とした。

酵素の添加直後の吸光度から、正確に等時間間隔で吸光度の増加をプログレッシブカーブとして記録した。

以上のデータから必要に応じて、反応終了時点の吸光度から添加直後の吸光度の差で、阻害剤非添加の対照に対する阻害剤添加検体の残存活性を定量し、解析を行うか、または、一定時間きざみ幅 ( $\geq 20$  分) で対照および阻害剤添加検体の反応速度を算出し、10~30 分毎に速度算出をシフトして、それぞれ全反応時間にわたって平均化したおのおのの反応速度から、同様に残存活性分率を定量する方

法で阻害活性を解析した。

また、ヒト白血球エラスターゼに対する阻害活性の測定は、基質としてN-メトキシスクシニル-アラニル-アラニル-プロリル-バリン-p-ニトロアニリドを用い、緩衝液として、20 mM CaCl<sub>2</sub> および0.1% Tween 80 を含む0.1 M Tris塩酸 (pH 8.0) を使用し、その他は上記と同様の組成および方法で行った。

代表的な本発明化合物 (I) についてのヒト心臓キマーゼ阻害活性試験の結果を表 8 に示す。

表 8

| 化合物    | Ki (μM) | 化合物    | Ki (μM) |
|--------|---------|--------|---------|
| 実施例 2  | 7.2     | 実施例 47 | 13.0    |
| 実施例 3  | 5.6     | 実施例 48 | 7.7     |
| 実施例 4  | 4.1     | 実施例 50 | 8.3     |
| 実施例 5  | 8.7     | 実施例 52 | 7.4     |
| 実施例 6  | 7.0     | 実施例 53 | 9.3     |
| 実施例 7  | 4.8     | 実施例 54 | 3.3     |
| 実施例 8  | 5.9     | 実施例 58 | 2.5     |
| 実施例 10 | 7.2     | 実施例 61 | 2.3     |
| 実施例 29 | 3.9     | 実施例 62 | 1.8     |
| 実施例 31 | 10.0    | 実施例 71 | 10.0    |
| 実施例 32 | 8.4     | 実施例 73 | 4.8     |
| 実施例 33 | 3.0     | 実施例 81 | 2.9     |
| 実施例 45 | 4.7     | 実施例 86 | 2.9     |
| 実施例 46 | 1.9     | 実施例 99 | 10.0    |

一方、ヒト白血球エラスターゼに対する阻害活性はいずれの化合物も  $> 10^5$  μM であった。

上記結果から、本発明化合物 (I) は、ヒト白血球エラスターゼを全く阻害せず、ヒト心臓キマーゼを強く阻害することがわかる。

製剤例 1 : 錠剤

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| (1) 本発明化合物 (I)             | 10 mg   |
| (2) 直打用微粒 No. 209 (富士化学社製) | 46.6 mg |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム           | 20 %    |
| トウモロコシデンプン                 | 30 %    |
| 乳糖                         | 50 %    |

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| (3) 結晶セルロース             | 24.0 mg |
| (4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム | 4.0 mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム        | 0.4 mg  |

(1)、(3) および (4) はいずれも予め100メッシュの篩に通す。この(1)、(3)、(4)と(2)をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げたのち、上記の重量割合で混合機を用いて混合した。全質均等にした混合末に(5)を添加して短時間(30秒)混合し、混合末を打錠(杵: 6.3mmφ、6.0mmR)して、1錠85mgの錠剤とした。

この錠剤は、必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤(例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート)や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

#### 製剤例2: カプセル剤

|                  |       |
|------------------|-------|
| (1) 本発明化合物(1)    | 50 g  |
| (2) 乳糖           | 935 g |
| (3) ステアリン酸マグネシウム | 15 g  |

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに200mgずつ充填した。

#### 製造例3: 注射剤

|                   |        |
|-------------------|--------|
| (1) 本発明化合物(1)の塩酸塩 | 5 mg   |
| (2) ショ糖           | 100 mg |
| (3) 生理食塩水         | 10 ml  |

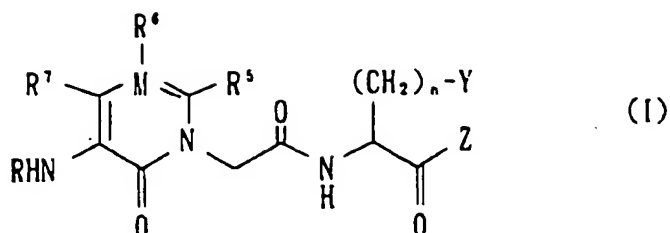
上記の混合液をメンブランフィルターでろ過後、再び除菌ろ過を行い、そのろ過液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填したのち、密封して静脈内注射剤とした。

本発明の複素環式アミド化合物およびその薬理学的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し、優れたキマーゼ群の阻害作用を有し、経口および非経口投与が可能である。従って、キマーゼ阻害剤として有用であり、アンジオテンシ

ンIIに起因する各種疾患をはじめとするキマーゼに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



(式中、Rは水素、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ または $-\text{SO}_2\text{E}$ (上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1'}$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また $-\text{NR}^3\text{R}^4$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、Xは直接結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、Wは直接結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOCO}-$ または $-\text{NHCONH}-$ を示し、Eは水酸基またはアミノを示す)を示し、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立して水素またはアルキルを示すか、または $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素を示し、

Mは炭素または窒素を示し、但し、Mが窒素である場合は $\text{R}^6$ は存在せず、

Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

Zは $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CF}_2\text{COOR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ または $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ( $\text{R}^8$ は水素、ハロゲン、アルキル、パーフルオロアル



キル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、また $-NR^9 R^{10}$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、 $n$ は0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

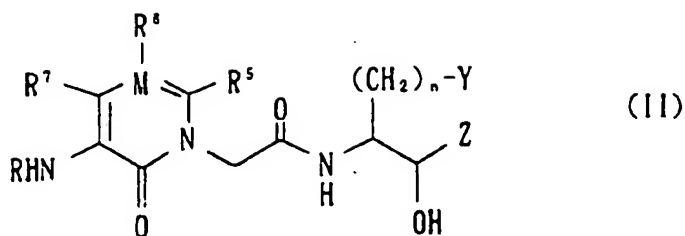
で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

2. 式(1)においてYが置換基を有していてもよいアリールである請求の範囲1記載の複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

3. 式(1)においてZが $-CF_2$ 、 $R^6$ または $-CF_2$ 、 $CONR^9 R^{10}$ である請求の範囲1または2記載の複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

4. 式(1)において $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ のうち1つが置換基を有していてもよいアリール、残りが水素であり、但しMが窒素の場合は $R^6$ は存在しないものである請求の範囲1～3のいずれかに記載の複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

5. 式(11)



(式中、Rは水素、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{CONCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ または $-\text{SO}_2\text{E}$ (上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1'}$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また $-\text{NR}^3\text{R}^4$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、Xは直接結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、Wは直接結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOCO}-$ または $-\text{NHCONH}-$ を示し、Eは水酸基またはアミノを示す)を示し、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は同一または異なってもよくそれぞれ独立して水素またはアルキルを示すか、または $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素を示し、

Mは炭素または窒素を示し、但し、Mが窒素である場合は $\text{R}^6$ は存在せず、

Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

Zは $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CF}_2\text{COOR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ または $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ( $\text{R}^8$ は水素、ハロゲン、アルキル、パーフルオロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリ

ールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または異なっているとしてもよくそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、また $-NR^9R^{10}$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、 $n$ は0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

6. 請求の範囲1～4のいずれかに記載の複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩、および薬理学上許容されうる担体を含む医薬組成物。

7. キマーゼ阻害剤である請求の範囲6記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01171

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D213/64, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D213/64, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No |
|-----------|--|----------------------|
| EA        | WO, 95/26958, A1 (SANOFI WINTHROP INC.),<br>May 12, 1995 (12. 05. 95)<br>& AU, 9522323, A                                  | 1 - 7                |
| A         | WO, 93/21209, A1 (ZENECA LTD.),<br>October 28, 1993 (28. 10. 93)<br>& EP, 636142, A1 & JP, 7-505874, W<br>& US, 5486529, A | 1 - 7                |
| A         | WO, 93/21210, A1 (ZENECA LTD.),<br>October 28, 1993 (28. 10. 93)<br>& EP, 636141, A1 & JP, 7-505876, W<br>& US, 5441960, A | 1 - 7                |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 16, 1996 (16. 08. 96)

Date of mailing of the international search report

August 27, 1996 (27. 08. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/01171

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. ' C07D213/64, A61K31/44

B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. ' C07D213/64, A61K31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| EA              | WO. 95/26958, A1 (SANOFI WINTHROP INC.) 12.5月.1995 (12.05.95)<br>&AU. 9522323, A                               | 1-7              |
| A               | WO. 93/21209, A1 (ZENECA LTD.) 28.10.1993 (28.10.93)<br>&EP. 636142, A1<br>&JP. 7-505874, W<br>&US. 5486529, A | 1-7              |
| A               | WO. 93/21210, A1 (ZENECA LTD.) 28.10.1993 (28.10.93)<br>&EP. 636141, A1<br>&JP. 7-505876, W<br>&US. 5441960, A | 1-7              |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって目明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.08.96

国際調査報告の発送日

27.08.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

印

4C | 9164

佐野 豊博

電話番号 03-3581-1101 内線 3452